

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410057147.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年3月1日

[11] 公开号 CN 1739525A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.27

[21] 申请号 200410057147.0

[71] 申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区北沙滩大屯路 15 号

共同申请人 北京百奥药业有限责任公司

[72] 发明人 梁伟 付劼 王亚芹 刘建蓉
侯全民

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 王旭

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

一种新型的聚乙二醇衍生化磷脂包载前列腺素 E1 的纳米微粒给药系统

[57] 摘要

本发明提供了一种静脉注射用的前列腺素 E1 纳米微粒给药系统, 其含有治疗有效量的前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、以及药学上可接受的辅剂。其制备是将药物包裹于形成的纳米微粒中, 制备成可供注射的前列腺素 E1 给药系统。本发明的纳米微粒给药系统可以是脂质体、微乳、胶束的形式, 也可以是它们的混合物。形成纳米微粒后, 其聚乙二醇长链可以分布于纳米微粒的表面形成亲水性保护膜, 一方面防止纳米微粒之间的相互聚集, 另一方面可以避免被体内网状内皮系统识别、吞噬, 延长微粒给药系统在血液循环的保留时间; 另外药物包裹在疏水核中, 可以使药物免受外界因素(水、氧、光)的破坏, 大大提高药物在储存过程中的稳定性。

- 1、一种静脉注射用的前列腺素 E1 纳米微粒给药系统，其含有治疗有效量的前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、以及药学上可接受的辅剂。
- 5 2、根据权利要求 1 所述的给药系统，其中所述给药系统中微粒的粒径范围为 10-1000nm，优选 10nm~200nm。
- 3、根据权利要求 1 所述的给药系统，其中所述前列腺素 E1 的用量为 1 μ g/ml~1000 μ g/ml 制剂，优选 10 μ g/ml~200 μ g/ml，聚乙二醇衍生化磷脂的用量为 0.01mM~50mM，优选 1mM~20mM。
- 10 4、根据权利要求 1 所述的给药系统，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂为聚乙二醇分子通过共价键与磷脂分子上的含氮碱基结合而形成。
- 5、根据权利要求 4 所述的给药系统，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂结构中磷脂部分的脂肪酸包含的碳原子数为 10~24 个，脂肪酸链是饱和的或部分饱和的，优选月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸或油酸或亚油酸、廿酸、
15 山俞酸、或 lignocerate。
- 6、根据权利要求 4 所述的给药系统，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂结构中的磷脂部分为磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝胺酸、二磷脂酰甘油、缩酸磷脂、溶血胆碱磷脂、或溶血乙醇胺磷脂。
- 7、根据权利要求 4 所述的给药系统，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂结
20 构中的聚乙二醇分子量范围为 200~20000，优选 500~10000，更优选 1000~10000，最优的聚乙二醇分子量为 2000。
- 8、根据权利要求 4 所述的给药系统，其中所述聚乙二醇衍生化磷脂是聚乙二醇 2000 衍生化二硬脂酰磷脂酰乙醇胺。
- 9、根据权利要求 1 所述的给药系统，其中所述给药系统是溶液形式或
25 冻干形式。
- 10、根据权利要求 1 所述的给药系统，其中所述给药系统是选自脂质体、微乳或胶束制剂的形式，或是上述形式两种或三种的混合物。
- 11、根据权利要求 10 所述的给药系统，其中所述给药系统是脂质体，其含有前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、有利于脂质体形成的磷脂材料、
30 以及药剂学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。

12、根据权利要求 11 所述的给药系统，其中在脂质体制剂中其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、氢化卵磷脂，优选氢化卵磷脂。

13、根据权利要求 11 所述的给药系统，其中在脂质体制剂中 PEG 衍生
5 化磷脂占总磷脂的摩尔比例范围为 1%~20%。

14、根据权利要求 11 所述的给药系统，其中在脂质体制剂中前列腺素 E1 与磷脂的分子比例为 1: 1~1: 100，优选为 1: 5~1: 20。

15、根据权利要求 11 所述的给药系统，其中所述脂质体制剂是溶液形式，其含有 1 μ g/ml~1000 μ g/ml 的前列腺素 E1 和 0.01mM~50mM 的总磷
10 脂。

16、根据权利要求 11 所述的给药系统，其中所述脂质体制剂是冻干粉形式，含有 0.01%~10 重量%的前列腺素 E1 和 10%~95 重量%的总磷脂。

17、根据权利要求 10 所述的给药系统，其中所述给药系统是微乳，其含有前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、有利于微乳形成的其他磷脂材料、
15 乳化剂、油相材料以及药学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。

18、根据权利要求 16 所述的给药系统，其中在微乳中其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、和氢化卵磷脂。

19、根据权利要求 16 所述的给药系统，其中在微乳中油相材料为精制
20 大豆油。

20、根据权利要求 16 所述的给药系统，其中在微乳中油相和水相的比例为 5: 95~50: 50。

21、根据权利要求 10 所述的给药系统，其中所述给药系统是胶束，其含有前列腺素 E1、双亲性分子、以及药学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节
25 剂、pH 值调节剂。

22、根据权利要求 21 所述的给药系统，其中在胶束中所述的双亲性分子为 PEG 衍生化磷脂和其他磷脂。

23、根据权利要求 22 所述的给药系统，其中在胶束中所述的其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、氢化卵磷脂。

30 24、根据权利要求 21 所述的给药系统，其中在胶束中 PEG 衍生化磷脂

占总的磷脂的摩尔比例范围为 10%~100%，优选 50%~70%。

25、根据权利要求 21 所述的给药系统，其中胶束最终制剂是溶液形式，含有 $1\ \mu\text{g/ml}$ ~ $1000\ \mu\text{g/ml}$ 的前列腺素 E1 和 0.01mM ~ 50mM 的总磷脂。

26、根据权利要求 21 所述的给药系统，其中胶束最终制剂是冻干粉形
5 式，含有 0.01%~10 重量%的前列腺素 E1 和 10%~90 重量%的总磷脂。

27、根据权利要求 11、17 或 21 所述的给药系统，其中所述的抗氧化剂包括水溶性抗氧化剂和脂溶性抗氧化剂。

28、根据权利要求 27 所述的给药系统，其中所述的水溶性抗氧化剂包括抗坏血酸、亚硫酸氢钠、EDTA，用量范围为 0.01~1.0 重量%。

10 29、根据权利要求 21 所述的给药系统，其中所述的脂溶性抗氧化剂包括生育酚、BHA、没食子酸丙酯，用量范围为 0.01~1.0 重量%。

30、根据权利要求 11、17 或 21 所述的给药系统，其中所述的 pH 调节剂选自柠檬酸-柠檬酸钠、醋酸-醋酸钠、或磷酸盐，调节溶液 pH 为 3.0~8.0、优选 3.0-5.0。

15 31、根据权利要求 1 所述的给药系统的制备方法，包括将前列腺素 E1 包裹于聚乙二醇衍生化磷脂形成的纳米微粒中，制备成静脉注射用的前列腺素 E1 给药系统。

一种新型的聚乙二醇衍生化磷脂包载前列腺素 E1 的纳米微粒给药系统

5 技术领域

本发明涉及一种静脉注射用的前列腺素 E1 (PGE1) 纳米微粒给药系统。

背景技术

前列腺素 E1 (PGE1) 为内源性药物, 1981 年首次被美国批准作为药品
10 上市, 在人体正常组织细胞中均能合成, 是调节细胞功能的重要物质。它存在
于人体的几乎所有生理现象中, 治疗面广泛, 在体内不积累, 不产生耐药性,
且无毒, 无损害性副作用, 治疗效果确切, 因此临床广泛应用于心脑血管疾病、
呼吸系统疾病、肢体血管疾病、肝病、糖尿病及其并发症、各种原因引起的肺
15 动脉高压、急性胰腺炎、脑梗塞、体外循环保护血小板、动脉造影、血管重建
术等。尤其对中老年心血管疾病治疗有独特疗效。但是 PGE1 会快速被体内的
酶代谢失活, 因此临床应用时需要使用较大剂量频繁或长时间持续给药, 以保
持有有效的血药浓度, 而长时间大剂量的给药往往会导致一些意想不到的副作
用。采用一定的制剂手段可以延长药物在体内的循环时间, 延长药物疗效。例
如, Mizishuma et al (J. Rheumatol 14: 97 (1987)) 和 Hoshi et al (Drug.
20 Exptl. Clin. Res 12 (8): 681 (1986)) 研究了一种制备 PGE1 脂微球的技术,
然而 Mizishuma et al (US Pat No4, 493, 847) 和 Imagawa et al (US
Pat No4, 493, 847) 揭示它实际上是一种脂肪乳剂, 即将 PGE1 包裹于大豆油
形成的乳滴中, 从而保护药物不受体内酶的代谢, 同时改善药物的分布, 延长
药物的作用时间。Robert P lenk 则采用磷脂将 PGE1 制备成脂质体, 以达到
25 延长药物的作用时间。

脂质体、微乳均已被证明能够提高药物在血液循环中的稳定性, 延长药物
作用时间 (U. S. Pat. Nos4837028 和 4920016), 另外通过改变它们的粒径和粒
径分布, 可以将药物输送到特定的细胞和组织 (U. S. Pat. Nos5527528 和
5620689)。目前已有脂质体、微乳的成熟的制剂产品上市, 例如阿霉素脂质体、
30 两性霉素脂质体、紫衫醇脂质体、PGE1 脂微球 (实际上是微乳) 等。

“胶束”，双亲性分子在水中当浓度超过临界胶束浓度时可以自发地聚集形成胶束，利用这个性质，采用一定的制剂手段可以将药物包裹于胶束中，将药物输送到体内，例如 Kun et al 发表了题为“聚合物胶束——一种新型的药物载体”的文章，综述了胶束作为药物载体方面的应用
5 (Adv. Drug. Del. Rev. 21:107-116(1976)。胶束作为一种给药系统能够达到缓释、长循环等目的，已经引起了人们的极大兴趣，Yokoyama et al 采用能形成胶束的聚合物包载抗肿瘤药物，并研究了其抗实体瘤的活性和毒性，以及它在血液中长循环的性质 (Cancer res. 51:3229-3236(1991)。Trubetskoy et al 叙述了用聚乙烯-磷脂作为载体包载治疗和诊断用药物
10 (Adv Drug Del Rev. 16:311-320(1995)。胶束作为一种给药系统已应用于临床 (Brodin et al, Acta Pharm. Suec. 19 267-284(1982))，同时也被用于靶向药物制剂 (Supersaxo et al. Pharm Res. 8:1286-1291(1991)) 和治疗癌症的药物 (Fung et al. Biomater. Aritif. Cell. Aritif. Organs 16:439 et. Seq. (1988; Yokoyama et al., Cancer Res. 51:3229-3236(1991))。Lasic
15 (Nature Vol. 335, pp. 379-380, (1992)) 也研究了磷脂和一种活性药物制备的混合胶束制剂。

聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 是一种在生理条件下可以稳定存在的水溶性聚合物，由于它的空间结构可以阻止血浆蛋白的靠近，已广泛的应用于改变磷脂、蛋白类药物性质，在微粒给药系统方面，PEG 长链能够在微粒
20 的表面形成亲水性保护层，可以防止微粒聚集，另外避免被体内的网状内皮系统识别、吞噬，从而延长药物在血液循环中的保留时间，达到长循环的目的。

基于 PEG 衍生化磷脂制备的纳米微粒给药系统不仅具有一般纳米微粒给要系统的优点：粒径小，基本在 10nm~1000nm 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，提高药物疗效。采用 PEG 衍生化磷脂
25 作为载体材料，PEG 链可以在微粒的表面形成亲水性保护层能够进一步发挥纳米微粒给药系统的优势。正如我们前面介绍的关于 PGE1 的药理作用特点，将其制备成纳米微粒给药系统对其发挥药效作用，降低毒副作用有着积极的意义。

发明内容

本发明的目的在于提供一种前列腺素 E1 纳米微粒给药系统，它是一种动力学稳定的体系，具有良好的稳定性，并且在体内有靶向作用，增加药物在病变部位的分布，提高药物疗效并降低副作用。

- 5 本发明提供一种静脉注射用的前列腺素 E1 纳米微粒给药系统，其含有治疗有效量的前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、以及药学上可接受的辅剂。

本发明的主要内容是利用聚乙二醇（PEG）衍生化磷脂为主要辅料，采用适当的制剂学手段制备成 PGE1 纳米微粒给药系统，本发明所指的纳米微粒给
10 药系统包括脂质体、微乳、胶束。

为了更好的理解本发明的内容，我们首先对一些专业术语解释如下。

“微乳”，指一种或一种以上的液体以小液滴的形式分散在另一种与之不相溶的液体连续相中所构成的一种不均匀的分散体系，本发明所指的“微乳”的小液滴粒径在 10~1000nm。

- 15 “脂质体”，磷脂等分子在水溶液中能够自发排列成双分子层，构成单层或多层的双分子层的囊泡。

“胶束”是指双亲性分子在水溶液中浓度超过临界胶团浓度时（CMC），能够自发聚合形成胶束，胶束不同于脂质体，不具有双分子层，其结构为疏水部分向内，形成疏水核，亲水部分向外形成亲水表面。胶束粒径小（小于 200nm），
20 平均粒径在 20-30nm 左右，因此其不但是热力学稳定体系，而且是动力学稳定体系，另外胶束颗粒不易聚集分层，包载容量高，在低浓度时，即可包载较高的药量。

“磷脂”，磷脂的分子结构和脂肪相似，不同的是在甘油分子上只连有两个脂肪酸，而磷脂的第三个羟基与磷酸结合成脂，并有一个含氮碱基与磷酸相
25 结合。磷脂的这一结构使它成为一种双性分子。它的磷酸和含氮碱基一端是极性的，易与水相吸，构成磷脂分子的亲水性头部，而它的脂肪酸一端是非极性的，不与水相吸，构成磷脂分子的疏水性尾部，本发明所涉及的磷脂往往是包括聚乙二醇衍生化磷脂在内的几种磷脂的配合使用。

- “治疗有效量”是指前列腺素 E1 产生治疗效果的用量。根据本发明，
30 前列腺素 E1 的单位剂量为 1~1000ug，优选单位剂量 5~100ug，最优单位

剂量为 10 μ g，剂量将根据每个特殊个体的需要而调整。

本发明的前列腺素 E1 的纳米微粒给药系统掺入了聚乙二醇（PEG）衍生化磷脂，可以保护纳米微粒给药系统不被体内的网状内皮系统吞噬，延长纳米微粒在血液循环中的保留时间，同时改善药物在体内分布的药代动力学性质，增强药物的疗效。

本发明所涉及的 PGE1 纳米微粒给药系统根据需要可以是溶液形式，也可以是冻干形式。

在本发明的前列腺素 E1 纳米微粒给药系统中，微粒的粒径范围为 10-1000nm，优选 10nm~200nm。前列腺素 E1 的用量为 1 μ g/ml~1000 μ g/ml 制剂，优选 10 μ g/ml~200 μ g/ml，聚乙二醇衍生化磷脂的用量为 0.01mM~50mM，优选 1mM~20mM。

在本发明中，所述聚乙二醇衍生化磷脂为聚乙二醇分子通过共价键与磷脂分子上的含氮碱基结合而形成。

用于本发明的磷脂为 PEG 衍生化磷脂，其结构中磷脂部分的脂肪酸包含的碳原子数为 10~24 个，优选的是 12、14、16、18、20、22、24 个碳原子，脂肪酸链可以是饱和的，也可以是部分饱和的，特别需要指出的脂肪酸为月桂酸（12 碳）、肉豆蔻酸（14 碳）、棕榈酸（16 碳）、硬脂酸或油酸或亚油酸（18 碳）、廿酸（20 碳）、山俞酸（22 碳）、lignocerate（24 碳）。

聚乙二醇衍生化磷脂，其磷脂部分可以是磷酸酯乙醇胺（PE）、磷脂酰胆碱（PC）、磷脂酰肌醇（PI）、磷脂酰丝胺酸（PS）二磷脂酰甘油、缩酸磷脂、溶血磷脂胆碱（LPC）、溶血乙醇胺磷脂（LPE）等。

聚乙二醇衍生化磷脂，其聚乙二醇分子量范围为 200~20000（与聚乙二醇长链上乙氧基的数量有关），优选聚乙二醇分子量范围为 500~10000，更优选的范围 1000~10000（乙氧基的数量为 22~220），最优选的聚乙二醇分子量为 2000。

本发明所述的 PGE1 纳米微粒系统，是采用 PEG 衍生化磷脂作为载体，同时与其他纳米制备材料配合使用，通过一定的制剂学手段，将治疗量的 PGE1 包裹于所形成的纳米微粒中，根据需要添加一定抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。

按照本发明的给药系统是选自脂质体、微乳或胶束制剂的形式，或是

上述形式两种或三种的混合物。

按照本发明，使用不同的添加剂可以得到不同的纳米微粒制剂，如调节 PEG 衍生化磷脂与其他磷脂的比例，可以分别得到脂质体和胶束或是它们不同比例的混合物。如果在处方中使用了油相材料，则可以得到微乳，
5 这里聚乙二醇衍生化磷脂作为乳化剂分布于油滴表面，

按照本发明的给药系统可以是脂质体，其含有前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、有利于脂质体形成的其他磷脂材料、以及药剂学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。其中所述其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、氢化卵磷脂，本发明特别提到的是氢化卵磷
10 脂。

在按照本发明的脂质体制剂中，包含的 PEG 衍生化磷脂占总的磷脂的摩尔比例范围为 1%~20%。制剂中所含的 PGE1 与磷脂的分子比例（药脂比）为 1: 1~1: 100，优选的范围为 1: 5~1: 20。

按照本发明的脂质体制剂形式可以是溶液形式，也可以是冻干粉形式。
15 当为溶液形式时，PGE1 的浓度范围为 1 μ g/ml~1000 μ g/ml，总磷脂的浓度为 0.01mM~50mM，其他添加剂的浓度为 0.01%~10%。当为冻干粉形式时，PGE1 浓度为 0.01%~10%（重量百分比），总磷脂浓度为 10%~95%（重量百分比），其他添加剂浓度为 10%~80%（重量百分比）。

在脂质体在制备过程中，不排除有部分微乳和胶束的形成。

20 按照本发明的给药系统可以是微乳，其含有前列腺素 E1、聚乙二醇衍生化磷脂、有利于微乳形成的其他磷脂材料、乳化剂、油相材料以及药学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。其中，所述的其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、氢化卵磷脂等，所述的油相材料包括精制大豆油。。

25 在本发明的微乳中，油相和水相的比例为 5: 95~50: 50。PGE1 的浓度范围 1 μ g/ml~1000 μ g/ml，总磷脂的浓度 0.01mM~50mM，其他添加剂的浓度 0.01%~10%。

其所述的微乳在制备过程中，不排除有部分脂质体和胶束的形成。

按照本发明的给药系统可以是胶束，其含有前列腺素 E1、双亲性分子、
30 以及药学上可接受的抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂。所述的双亲性

分子为 PEG 衍生化磷脂和其他磷脂。其他磷脂材料包括大豆磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、氢化卵磷脂等。

在本发明的胶束制剂中，PEG 衍生化磷脂占总的磷脂的摩尔比例范围为 10%~100%，优选 50%~70%。

- 5 胶束最终制剂可以是溶液形式，含有 $1\mu\text{g/ml}$ ~ $1000\mu\text{g/ml}$ 的前列腺素 E1 和 0.01mM ~ 50mM 的总磷脂。其他添加剂的浓度 0.01%~10%。

胶束最终制剂可以是冻干粉形式，含有 0.01%~10% (重量百分比) 的前列腺素 E1、10%~90% (重量百分比) 的总磷脂和 10%~90% (重量百分比) 的其他添加剂。

- 10 由于 PGE1、磷脂均易被氧化，根据需要，本发明所述的 PGE1 胶束制剂还含有抗氧化剂，如水溶性抗氧化剂（坏血酸、亚硫酸氢钠、EDTA，用量范围 0.01~1.0% (重量百分比) 和脂溶性抗氧化剂（生育酚、BHA、没食子酸丙酯，用量范围 0.01~1.0% (重量百分比)）。

- 15 根据需要，本发明的给药系统可以加入 pH 调节剂（各类缓冲系统如柠檬酸-柠檬酸钠、醋酸-醋酸钠、磷酸盐等），用量范围 1mM ~ 100mM ，调节药液 pH 为 3.0~8.0、最佳 pH 值范围是 3.0~5.0。

- 20 根据需要，本发明的给药系统可以加入渗透压调节剂（氯化钠、葡萄糖、甘露醇）。所述的渗透压调节剂指各类药剂学上可接受的用于调节等渗的盐和碳水化合物，调节渗透压至人体等渗或偏高渗（人体液渗透压范围 290~310mmol/L）。

本发明还提供了前列腺素 E1 纳米微粒给药系统的制备方法，包括将前列腺素 E1 包裹于聚乙二醇衍生化磷脂形成的纳米微粒中，制备成静脉注射用的前列腺素 E1 给药系统。

具体地，本发明所述的胶束给药系统是采用了以下制备方法制成的：

- 25 将 PGE1、磷脂、脂溶性添加剂溶于有机溶剂中，置于茄形瓶中，利用旋转蒸发仪。挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂（水溶性抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂）溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，振荡水化，超声分散，过膜整粒，最后过 $0.22\mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤除菌，制备成可供静脉注射用的 PGE1 纳米微粒制剂，所
30 形成的纳米微粒粒径范围 10~1000nm，根据需要可采用溶液形式，也可以

是冻干形式。

本发明所述的脂质体给药系统的制备方法与上述的胶束给药系统制备方法类似,所不同的是处方中 PEG 衍生化磷脂在总磷脂中的比例相对较低。

本发明所述的微乳制备方法:将 PGE1、磷脂、脂溶性添加剂溶于精制大豆油中,将水溶性添加剂(水溶性抗氧化剂、渗透压调节剂、pH 值调节剂)溶于水中,将两者混和,通过高压乳匀机反复乳匀,即可形成纳米微乳。

如前面所述,普通的 PGE1 注射液注入体内后,药物能快速被体内的酶代谢失活,因此临床应用时需要使用较大剂量频繁或长时间持续给药,限制了临床应用和疗效,而制备成普通的纳米微粒给药系统(脂质体、微乳等),在体内能被网状内皮系统吞噬,使药物迅速从血液中被清除。而且一般的脂质体、微乳还存在易聚合析出、药物易于泄漏等缺点。为了克服上述剂型的缺点,本发明采用聚乙二醇衍生化磷脂为主要载体,辅以其他制备纳米微粒的材料,制备 PGE1 纳米微粒给药制剂。本发明的主要技术优势是在制备纳米微粒的材料中掺入了聚乙二醇衍生化磷脂,一方面利用聚乙二醇长链的亲水性能够在微粒外面形成亲水保护膜,避免被体内网状内皮系统识别、吞噬,延长胶束在体内的循环时间;另一方面药物包裹在纳米微粒中,可以使药物免受外界因素(水、氧、光)的破坏,大大提高药物在储存过程中的稳定性,除此以外,纳米微粒给药系统可以改善药物体内分布的药代动力学性质,增加药物在病变部位的分布,提高药物疗效。

20

以下实施例主要是用于进一步说明本发明,而不是限制本发明的范围。

具体实施方式

实施例 1: PGE1 胶束制剂的制备

处方见表 1:

25

表 1 实施例 1PGE1 胶束制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	0.2
PEG2000-DSPE	3.0	8.4
HSPC	3.0	2.28
VE	2.115	1.0
VC	56.77	10.0
EDTA	2.69	1.0
水		1.0ml

5 制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、聚乙二醇 2000 衍生二硬脂酰磷脂胆碱 (PEG2000-DSPE)、氢化磷脂 (HSPC) 溶于适量的氯仿中，置于 100ml 茄形瓶中，利用旋转蒸发仪，挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂 (VC、VE、EDTA) 溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，60℃振荡水化，超声分散，过 0.1 μm 膜整粒（制备过程中注意氮气保护）。

所得样品外观呈乳浊状，平均粒径 23.3nm，粒径分布 12.0nm~31.9nm 之间，Zeta 电位为 +3.1，包封率大于 90%。

10

实施例 2 PGE1 混合胶束制剂的制备
处方见表 2：

表 2 实施例 2PGE1 混合胶束制剂处方

	浓度 (μM)	含量 (mg)
PGE1	56.4	0.1
PEG2000-DSPE	300	4.2
HSPC	300	1.14
VE	211.5	0.5
VC	5677	5.0
EDTA	269	0.5
水		5.0ml

5 制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、PEG2000-DSPE、HSPC 溶于适量的氯仿中，置于 100ml 茄形瓶中，利用旋转蒸发仪，挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂（VC、VE、EDTA）溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，60℃振荡水化，超声分散（制备过程中注意氮气保护）。

所得样品外观呈乳浊状，为混合胶束制剂，主要粒径分布在两个区域，26.3nm~39.3nm（平均粒径 29.4nm）为一个区域，所占体积比为 78.7%，130.6nm~238.1nm（平均粒径 174.9nm）为一个区域，所占体积比 9.3%，包封率大于 90%。

10

实施例 3 PGE1 混合胶束制剂的制备
处方见表 3：

表 3 实施例 3PGE1 混合胶束制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	0.2
PEG2000-DSPE	1.2	3.36
HSPC	4.8	3.648
VE	2.115	1.0
VC	56.77	10.0
EDTA	2.69	1.0
水		1.0ml

15 制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、PEG2000-DSPE、HSPC 溶于适量的氯仿中，置于 100ml 茄形瓶中，利用旋转蒸发仪，挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂（VC、VE、EDTA）溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，60℃振荡水化，超声分散（制备过程中注意氮气保护），0.4 μm 的滤膜整粒。

20 所得样品外观呈乳浊状，为混合胶束制剂，主要粒径分布在两个区域，17.9nm~40.0nm（平均粒径 24.3nm）为一个区域，所占体积比为 64.1%，361.7nm~59.7nm（平均粒径 172.2nm）为一个区域，所占体积比 35.9%，

Zeta 电位为-17.8，包封率大于 90%。

实施例 4 PGE1 混合胶束制剂的制备
处方见表 4:

5 表 4 实施例 4PGE1 混合胶束制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	0.2
PEG2000-DSPE	2.0	5.6
HSPC	4.0	3.04
VE	2.115	1.0
VC	56.77	10.0
EDTA	2.69	1.0
水		1.0ml

制备工艺：同实施例 3。

所得样品外观呈乳浊状，为混合胶束制剂，主要粒径分布在两个区域，19.2nm~28.7nm（平均粒径 23.7nm）为一个区域，所占体积比为 81.6%，116.4nm~212.2nm（平均粒径 155.5nm）为一个区域，所占体积比 18.4%，
10 Zeta 电位为-3.2，包封率大于 90%。

实施例 5 PGE1 混合胶束制剂的制备
处方见表 5:

表 5 实施例 5PGE1 混合胶束制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	0.2
PEG2000-DSPE	3.6	5.6
HSPC	2.4	3.04
VE	2.115	1.0
VC	56.77	10.0
EDTA	2.69	1.0
水		1.0ml

制备工艺：同实施例 3。

所得样品外观呈乳浊状，为混合胶束制剂，主要粒径分布在两个区域，18.1nm~27.1nm（平均粒径 22.4nm）为一个区域，所占体积比为 72.3%，134.4nm~245.0nm（平均粒径 162.5nm）为一个区域，所占体积比 8.2%，
5 Zeta 电位为-29.1，包封率大于 90%。

实施例 6 PGE1 胶束制剂的制备
处方见表 6：

表 6 实施例 6PGE1 胶束制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	2.0
PEG2000-DSPE	4.0	112
HSPC	2.0	15.2
VE	2.115	10.0
VC	56.77	100.0
EDTA	2.69	10.0
水		50ml

10 制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、PEG2000-DSPE、HSPC 溶于适量的氯仿中，置于 100ml 茄形瓶中，采用旋转蒸发器，挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂（VC、VE、EDTA）溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，60℃振荡水化，超声分散（制备过程中注意氮气保护），0.4 μm 的滤膜整粒，所得溶液，分装于 2ml 西林瓶中，
15 每支分装 0.25ml，冻干。

冻干前：样品外观呈乳浊状，粒径分布于两个区域，一个区域 14.6nm~40.5nm（平均粒径 32. nm），所占体积比为 92%，另一个区域 94.8nm~187.2nm（平均粒径 134.7nm），所占体积比为 8%，Zeta 电位平均为-30.8，包封率大于 90%。

20 冻干后样品外观为白色疏松块状物，加水复溶后，测定粒径分布为 13.5nm~34.3nm（平均粒径 21.2nm）。

将冻干后样品置于室温、光照（4500lx），分别于5天、10天取样，观察样品的各项指标的变化情况，结果见表7。

pH值测定方法：取样品，加水配制成每1ml含10 μ g的药物溶液，采用pH计测定。

5 表7 稳定性考察样品的各项指标的变化情况

	外观	PH值	平均粒径 (nm)	含量 (%)	包封率 (%)
0天	白色疏松块状物	3.92	21.2	100.0%	包封率大于90%
高温 25℃5天	白色疏松块状物	3.96	22.7	95.1%	包封率大于90%
高温 25℃10天	白色疏松块状物	3.97	23.3	90.0%	包封率大于90%
强光 (4500lx) 5天	白色疏松块状物	3.96	25.1	95.4%	包封率大于90%
强光 (4500lx) 10天	白色疏松块状物	3.90	23.4	89.2%	包封率大于90%

实施例8 PGE1脂质体的制备
处方见表8：

10 表8 实施例8PGE1脂质体制剂的处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.564	0.6
PEG2000-DSPE	0.3	2.52
HSPC	5.7	12.996
VE	2.115	3.0
VC	56.77	30.0
EDTA	2.69	3.0
水		3.0ml

5 制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、PEG2000-DSPE、HSPC 溶于适量的氯仿中，置于 100ml 茄形瓶中，采用旋转蒸发仪，挥干有机溶剂，在茄形瓶表面形成薄而均匀的磷脂膜，将水溶性添加剂（VC、VE、EDTA）溶于水中，将该水溶液加入到茄形瓶中，60℃振荡水化，超声分散（制备过程中注意氮气保护），0.4 μm 的滤膜整粒，得溶液样品，外观呈乳浊状，粒径分布分为两个区域，34.4nm ~54.5nm（平均粒径 43.9nm）为一个区域，所占体积比为 50.4%，108.8nm ~273.3nm（平均粒径 180.0nm）为一个区域，所占体积比为 49.1%，包封率大于 90%。

实施例 9 PGE1 微乳的制备

10 处方见表 9：

表 9 实施例 9PGE1 微乳制剂处方

	浓度 (mM)	含量 (mg)
PGE1	0.0564	6.0
PEG2000-DSPE	0.36	168.0
HSPC	4.8	1824
VE	0.2115	300
精制大豆油		30ml
VC	5.677	30.0
水		300ml

制备工艺：按上述处方比例称取 PGE1、PEG2000-DSPE、HSPC 溶于适量的精制大豆油中，将水溶性添加剂（VC）溶于水中，将水相、油相混和均匀，高压反复乳匀 30 分钟。

15 样品外观呈乳浊状，粒径分布 221.7nm~345.6nm（平均粒径 289.3nm），包封率大于 90%。

实施例 10~实施例 19 PGE1 胶束的制备

处方：见表 10：

表 10 实施例 10~实施例 19 PGE1 胶束制剂处方

	原料药、辅料浓度 (mM)									
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
PGE1	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564
PEG2000-DSPE	4.0	4.0	4.0	4.0	/	/	/	/	/	/
PEG500-DSPE	/	/	/	/	4.0	/	/	/	/	/
PEG1000-DSPE	/	/	/	/	/	4.0	/	/	/	/
PEG5000-DSPE	/	/	/	/	/	/	4.0	/	/	/
PEG10000-DSPE	/	/	/	/	/	/	/	4.0	/	/
PEG2000-DPPE	/	/	/	/	/	/	/	/	4.0	/
PEG2000-DMPE	/	/	/	/	/	/	/	/	/	4.0
DPPC	2.0	/	/	/	/	/	/	/	/	/
DPPG	/	2.0	/	/	/	/	/	/	/	/
DMPC	/	/	2.0	/	/	/	/	/	/	/
蛋磷脂	/	/	/	2.0	/	/	/	/	/	/
VE	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115
VC	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77	56.77
EDTA	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69	2.69

注：DPPC (16 C, 二棕榈酰磷脂酰胆碱)；PEG2000-DPPE (聚乙二醇 2000 衍生二棕榈酰磷脂酰乙醇胺)；DMPC (14C, 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱)，PEG2000-DMPE (聚乙二醇 2000 衍生二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺)。

- 5 参考实施例 1 样品的制备工艺，按照表 10 处方工艺制备，检验结果表明在 PEG 衍生化磷脂在总磷脂的摩尔比例较高时均能形成胶束系统，粒径在 200nm 以下；且由于 PGE1 的疏水性质，很容易包裹于胶束的疏水核中，包封率均在 90%以上。