



(21) 申請案號：106134793

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/04 (2006.01)* *A61K36/21 (2006.01)*
 A61K47/12 (2006.01) *A61K47/36 (2006.01)*
 A61P17/02 (2006.01) *A61L15/44 (2006.01)*

(71) 申請人：河北京鼎生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) HEBEI JINGDING BIOMEDICINE
 TECH.LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：陳振興 CHEN, CHENG SHING (TW)

(74) 代理人：田國健；林湧群；曹銘煌

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：5 共 27 頁

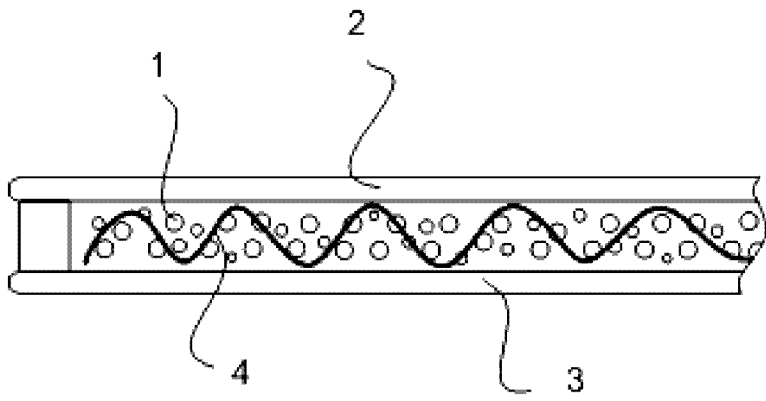
(54) 名稱

基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品

(57) 摘要

本發明涉及一種基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品，其包括微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠，菠菜萃取物作為一氧化氮供體，酸性凝膠具有足夠的酸度將菠菜萃取物轉化為一氧化氮。本發明的基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品能夠長時期的釋放 NO，對受作用部位能長時間持續產生作用。

指定代表圖：



符號簡單說明：

1 . . . 微粒

2 . . . 層

3 . . . 層

4 . . . 隔離層

第 1B 圖

【發明說明書】

【中文發明名稱】

基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥領域，具體涉及一種含有菠菜萃取物作為活性成分的微囊化藥劑、含有該菠菜萃取物微囊化藥劑的系統和用品。

【先前技術】

【0002】 在哺乳動物中，NO在神經系統、免疫系統和心血管系統的很多生理過程中是一種內源性的生理調節物質，其作用包括血管平滑肌鬆弛，導致動脈的血管舒張和血流增加。NO是一種神經遞質，與神經元的活動和各種功能有關，從回避學習到男性和女性生殖器勃起(Kim et al., J. Nutrition 134 (2004) 2873S)。NO也具有部分調節巨噬細胞對微生物和腫瘤細胞的細胞毒性作用。NO除了介導正常的生理功能外，還涉及感染性休克、高血壓、中風和神經退行性疾病等不同的病理生理狀態。

【0003】 NO以各種形式應用在藥理學上，局部應用NO可以說明創傷和燒傷的傷口癒合、毛髮生長、陽痿、以及在需要的地方導致血管擴張（例如，促進由於糖尿病或其它條件受損的患者外周血流量的流通和在孕期子宮頸的成熟）。然而，雖然NO本身具有生理活性的，但是它在空氣中或在體內是化學不穩定的。因此，在現有技術中其藥理應用幾乎總是通過不同的各種單獨穩定的前體化合物的化學反應而產生。通常使用有機和無機硝酸鹽作為NO供體。在局部應用的範圍內，要求NO的劑量是低的、

持久性的。NO作為一個強大的殺菌劑，對抗生素有抗藥性的細菌是有效的。在抗菌和其它的局部應用中，需要延長NO與皮膚接觸的時間。在抗菌應用中，NO有效治療劑量是很少的，只有百萬分之幾（ppm）（見 Ghaffari et al., Nitric Oxide Biology and Chemistry 14 (2006) 21-29），但NO的有效性取決於維持與皮膚接觸的時間長短（Ormerod et al., BMCResearch Notes 4 (2011) 458-465）。

【0004】 儘管現有技術（專利申請 CN201310355902.2、CN201310356220.3）中存在使用微囊化亞硝酸鹽和酸化水凝膠的延時產生一氧化氮的系統和方法，然而其使用的NO供體為亞硝酸鹽，而亞硝酸鹽一般存在一定毒性，特別是當劑量大時毒性很大。此外該延時系統和操作方法的應用依賴於一個或數個啟動體積的水，在具體操作中存在一定的限制。

【發明內容】

【0005】 為解決現有技術的不足，本發明提供一種基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠產生一氧化氮的系統，該系統採用菠菜萃取物作為NO供體，其來源於自然植物，成分天然，避免了亞硝酸鹽作為NO供體對機體的潛在危害。

【0006】 本發明還涉及基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠產生一氧化氮的成套用品。

【0007】 本發明提供了一種基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品，本發明的延時產生一氧化氮的系

統，能在較長時間條件下保證NO的持續釋放，且操作簡便，具有持續釋放的效果。

【0008】 本發明還涉及延長產生一氧化氮的成套用品。

【0009】 本發明的系統和成套用品，製備過程簡單，且該系統具有較高的生物安全性，能長期發揮NO的生理活性。

【圖式簡單說明】

【0010】

第1A圖是一個實施方式中含有微囊化試劑的混合物（反應生成NO）的墊的剖視圖；

第1B圖是一個包含保持微粒適當位置的內部元件的墊的剖視圖；

第1C圖是一個實施方式中吸收層包含微囊化試劑（反應產生NO）的墊的剖視圖；

第2圖為微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在溶液中NO的釋放過程，釋放時間持續5小時；

第3圖為微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放過程，釋放時間持續10小時以上；

第4圖為微囊化亞硝酸鈉和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放過程，釋放時間8小時；

第5圖為微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放過程，酸性凝膠還含有還原劑，釋放時間持續10小時以上。

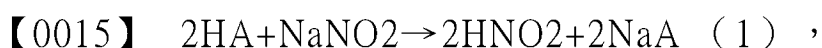
【實施方式】

【0011】 以下，對本發明的實施方式進行說明。

【0012】 本發明公開了一種基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品，亦即一種一氧化氮的延時釋放系統，包括微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠，所述酸性凝膠具有足夠的酸度將菠菜萃取物轉化為一氧化氮。

【0013】 本發明採用菠菜萃取物作為產生藥學上可接受的NO的供體。本發明的反應原理根據下面的反應式（1）可見，通過亞硝酸鹽與酸（HA）反應產生亞硝酸。亞硝酸低溫時在水溶液中是穩定的，但在室溫下，它容易分解成NO和NO₂，如反應式（2）所示。

【0014】 在還原劑（如抗壞血酸，二羥基抗壞血酸（Asc(OH)₂））的存在下，NO₂很容易轉化為NO，如下面的反應式（3）所示。



【0016】 HA 是一種可以有機酸或無機酸



【0018】 亞硝酸分解，生成二氧化氮



【0020】 抗壞血酸反應，生成一氧化氮

【0021】 本發明通過菠菜萃取物作為NO的供體，減少了亞硝酸鹽的毒性對人體的潛在危害。

【0022】 在一個實施方式中，所述菠菜萃取物中保留了菠菜中的維生素C，因此本發明的系統和成套用品可以在不添加還原性成分條件下，仍能持續長時間釋放NO。菠菜萃取物中的維生素C能夠防止或減慢一氧化氮氧化為二氧化氮的還原能力，並且還具有直接還原NO₂為NO的能力，從而使由該組合物中釋放的氣體主要是NO。

【0023】 在一個實施方式中，所述菠菜萃取物在使用菠菜萃取過程中，用酸調節各萃取步驟溶液pH3~4，以保證源自菠菜的維C的提取和活性。

【0024】 本發明的菠菜萃取物可以使用本領域的常規方法萃取，在萃取過程調節pH為3~4，以保證其中的維C的提取和活性。

【0025】 在一個實施方式中，所述菠菜萃取物在使用菠菜萃取過程中，所述調節溶液pH的酸為草酸。

【0026】 在一個實施方式中，所述菠菜萃取物中亞硝酸鹽含量為 5.017×10^{-3} mg/ml，硝酸鹽含量為0.236mg/ml，維C含量為 1.21×10^{-2} mg/ml。

【0027】 在一個實施方式中，微囊化載體是一種聚合物基質。所述試劑和基質一起置於亞毫米級的結構內（至少有一個尺度規格不到1毫米）。這種結構可以是微粒、纖維或薄膜。

【0028】 本發明的一個實施方式中，利用微囊化的菠菜萃取物和足夠酸度的酸化水凝膠接觸，轉化亞硝酸鹽為一氧化氮。雖然無機酸如硼酸，也可能是合適的，但優選的酸化劑採用有機酸，如檸檬酸。其它酸化劑還可以包括乳酸、甘油酸、甲酸、抗壞血酸或那些在本技術領域的技術人員已知的其它的有機酸。也可以採用生物學上可接受的、有適當pKa值的無機酸（例如上述的硼酸）。凝膠劑包括羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、明膠、瓊脂、天然樹膠、澱粉和果膠等物質。

【0029】 溶解酸的介質可以是水介質或非水介質。優選水介質，容易製備凝膠。酸凝膠組合物可另外含有一個或多個所使用的酸的共軛域。雖然優選的域是使用的酸的共軛域，但也可以是那些本技術領域的技術人員已知的其它有機域或無機域。本發明的實施方式可直接應用於促進皮膚

的迴圈、加快傷口癒合，在頭皮上保持一段時間作為一種治療以促進頭髮生長，並且可被應用在其它局部釋放NO有益的位置。

【0030】 本發明的一個實施方式中，在凝膠中包含還原劑，以進一步幫助保持一氧化氮的生物活性。酸化劑也可以是還原劑，如抗壞血酸（維生素C）或抗壞血酸衍生物。所述抗壞血酸衍生物包括但不限於3-O-乙基抗壞血酸以及其它3-烷基抗壞血酸、6-O-辛醯基-抗壞血酸、6-O-十二烷醯基-抗壞血酸、6-O-十四烷醯基-抗壞血酸、6-O-十八烷醯基-抗壞血酸和6-O-癸二醯-抗壞血酸。優選的還原劑具有與菠菜萃取物中的維C一同防止或減慢一氧化氮氧化為二氧化氮的還原能力，並且還具有直接還原NO₂為NO的能力，從而使由該組合物中釋放的氣體主要是NO。優選的還原劑包括抗壞血酸、抗壞血酸衍生物、抗壞血酸的鹽、生育酚，異抗壞血酸或 α -生育酚。

【0031】 本發明的一個實施方式公開了一種套裝的酸化的凝膠和微囊化的菠菜萃取物。酸化的凝膠和微囊化的菠菜萃取物，都是單獨包裝在防潮包裝中，在應用混合物前，打開包裝，將它們的內容物立即混合在一起。在另一個可供選擇的實施方式中，微囊化的菠菜萃取物和酸化劑被一起或單獨包上防潮包裝。在應用前，打開包裝，用定量的水或中性 pH 的含水凝膠混合它們的內容物。

【0032】 微囊的一種製作方法：將一種試劑的溶解液或聚合物溶液噴霧乾燥，產生細小分散的單個微粒（內部包含分散在聚合物基質內的試劑）的粉末。也可以使用其它微囊的製作方法，如鍋包衣、空氣懸浮包衣、離心擠壓、纖維紡絲、纖維擠壓、噴嘴振動、離子型凝膠化、凝聚相分離、介面交聯、原位聚合法和基質聚合。

【0033】 本發明的微囊化的菠菜萃取物製備的一種實施方式，可以在菠菜萃取物中添加穩定劑，穩定劑能在微囊製備過程中，以及儲存中長時期維持其中的維生素C的活性，穩定劑可以為鹽酸-L-半胱氨酸和焦亞硫酸鈉。

【0034】 為了適用於醫療適應症，本文公開的封裝聚合物是生物相容的聚合物。適合的聚合物包括乙基纖維素、天然聚合物如玉米蛋白（一種在某些禾本科植物如玉米和穀物中發現的醇溶種子儲存蛋白）、脫乙酰殼多糖、透明質酸、藻酸、可生物降解的聚酯、聚酞、聚乙烯（原酸酯）、聚磷腈或多糖（見Park et al., *Molecules* 10(2005)146-161）。

【0035】 上文所述的試劑微囊化的組合物用在藥物試劑輸送是眾所周知的。見Shalaby and Jamiolkowski, US Pat.No.4,130,639; Buchholz and Meduski, US Pat. No. 6,491,948。然而，在所有這些組合物中，微囊化的試劑是治療劑本身，治療劑不是通過微囊化的試劑的反應產生的。涉及一氧化氮加合物/供體的一氧化氮釋放聚合物在醫學文獻中已有描述，例如Arnold, US Pat. No. 7,829,553（二醇二氮烯翁碳基附著在疏水聚合物上）；Knapp, US Pat. No. 7,135,189（亞硝基硫醇的前體和一氧化氮供體）。

【0036】 本發明實施方式的應用包括直接應用微膠囊化試劑到傷口、傷口敷料、外科敷料、褥瘡患者（或可能發展成患者）的床上護具、襪子、適合糖尿病和其它迴圈障礙患者的其他服裝、骨科石膏，以及用於血管擴張劑在治療性功能障礙時的NO局部遞送。本發明還能滿足與常規植入或插入身體的醫療用品（如血管支架、導管、心臟起搏器、除顫器、心臟輔助裝置、人工閥、電極、以及骨科螺釘和引腳）相關的、對少量而持久的NO劑量的需要。

【0037】 本發明可以是一個傷口敷料包或繃帶包，所述傷口敷料的一部分包含微囊化試劑的顆粒。這部分敷料還結合了一種有保水性能的材料，以保持使顆粒處於潮濕環境時所需的適量的水分。潤濕敷料啟動試劑反應，敷料開始釋放NO。敷料經過設計使得在傷口附近釋放 NO。

【0038】 本發明的一個實施方式公開了一種多用途的、源於分層襯墊的延時釋放NO技術。如第1A圖所示的橫截面：微粒1包含在層2和層3之間，其中層2和層3中至少一個是面向身體層以傳輸氣態 NO，同時至少一個是面朝外的層，這個面朝外的層具有不滲透或有保留水分性能（允許應用的液體傳輸到微粒裡和/或維持微粒處於潮濕環境）。在希望襯墊的一側提供NO的應用中，層2或層3的其中之一是不滲透NO的。在亞毫米級的微粒包含微囊化的菠菜萃取物。在水溶液環境中，從微粒轉化形成的試劑相互結合產生 NO。當水被引入到該襯墊時，試劑開始釋放，NO開始產生。

【0039】 在如第1B圖所示的實施方式中，外層2和3被一個隔離層4所分離，層4用於維持外層之間距以及保持微粒層的適當位置。含有的試劑微粒可被嵌入或以其它方式固定在隔離層4上，或者外層2或3中任意一個的內表面上。

【0040】 如第1圖所示類型的襯墊可以製備成任何指定的尺寸和形狀。第1A-C圖中的垂直尺寸沒有比例，吸水材料5可以比含有試劑的襯墊厚很多。

【0041】 這樣的襯墊有多種應用。它們可以通過放置在傷口上並覆蓋一個適宜的黏合醫用膠帶層而簡單地使用。它們也可以納入預先製成的繃帶或敷料。可選的，繃帶或敷料配有一個小包，小包含有能反應生成

NO 的微囊化試劑。此外，試劑可以被附著至不同的材料層，然後組裝在一起形成完整的繃帶或敷料。

【0042】 第1圖所示其它結構的襯墊可以作為長期持久的抗菌擦拭布。這種襯墊可以改編尺寸，插入到迴圈障礙患者的服裝如襪子或緊身褲。通過對材料邊緣和包含顆粒的襯墊結構進行合適處理，襯墊本身也可以作為迴圈障礙患者的襪子、手套和其它服裝的織物。這些服裝可以通過來自患者皮膚的自然水分啟動或通過添加的水分啟動。

【0043】 本發明的另一個實施方式是第1C圖所示的層墊，所述墊層由上述含有微粒的襯墊、吸收層或滲透層5和位於它下面的不透水層6組成。這種吸收層墊適合於已經或正在開始發展成褥瘡的患者。這類患者通過尿失禁和汗水，會產生適量的水分。水分將啟動產生NO的襯墊，並且多餘的水分會被襯墊下面的吸收層吸收。這樣的安排將褥瘡沐浴在NO中，一氧化氮刺激褥瘡癒合，防止潰瘍面積的進一步擴大。

【0044】 在不同的應用中，小劑量的NO局部應用到陰莖從而快速刺激雄性大鼠陰莖勃起已被證明是非常有效的(Han et al., Journal of Sexual Medicine 7 (2010) 224)。本發明公開了用於人類的類似效果的NO的局部應用。目前性功能障礙的全身性藥物有多種副作用，而且需要一段時間才能生效。就可控制性和沒有發現的全身性副作用方面來說，需要這種速效、局部治療的藥物。產生NO的試劑可以放置在勃起組織的敷料上的乾燥塗層。一個實施方式是用作男用或女用避孕套的內部敷料。將應用到勃起組織的敷料潤濕從而啟動所述試劑，延時釋放NO。

【0045】 本發明的另一個實施方式，避孕套內表面塗有塗層，所述塗層包含有微囊化的試劑，當在水溶液中時，微囊化試劑相互反應產生NO。本實施方式的微粒尺寸範圍可以是0.01到100微米，優選範圍為1~

10微米。較小的微粒尺寸有利於製備塗層時附著於避孕套內表面，NO釋放的時間尺度為分鐘，而不是小時。在採用這樣的實施方式中，用戶在戴上避孕套之前將一個含水化合物如K-Y膠狀物(由McNEIL-PPC, Inc., Ft. Washington, PA生產)應用到勃起組織上。當微粒接觸到含水化合物開始釋放NO。釋放的NO被限制在避孕套內直到其被勃起組織透皮吸收以刺激和延長勃起。

【0046】 本發明的另一個實施方式，是一種性喚起的凝膠試劑套裝，包含一種類似 K-Y 膠狀物的含水凝膠化合物包裝和一種含微囊化試劑的防潮包裝，所述試劑在水溶液中一起反應產生NO。使用前，打開包裝混合含水凝膠，應用於男性/女性使用者的外生殖器，刺激其血液流動，從而促進陰莖和陰蒂勃起。這種套裝可用於治療性功能障礙，和提高男性和女性的性生活滿意度。

【0047】 雖然沒有人類的臨床研究，但是對大鼠的研究表明，Seitz等(US Pat. No.6,103,275)所描述的凝膠組合物能夠刺激毛髮生長。眾所周知，局部血管擴張藥如米諾地爾可有效緩解人類的脫髮和刺激頭髮生長，因此持久的低劑量NO(NO是一種有效的血管舒張劑)的局部應用很可能對脫髮有治療效果。因此，在這裡所公開了另一個延時釋放的應用在於緩解脫髮和刺激頭髮再生的設備和組合物。一個具體的實施方式是由如第1圖所示材料組成的頭形狀的帽子，用於治療脫髮。將帽子製作成適合於在病人頭部的禿頭區域應用，用水濕潤來啟動它。

【0048】 下面結合具體實施例來進一步描述本發明，本發明的優點和特點將會隨著描述更為清楚。但這些實施例僅是範例性的，並不對本發明的範圍構成任何限制。本領域技術人員應該理解的是，在不偏離本發明

的精神和範圍下可以對本發明技術方案的細節和形式進行修改或替換，但這些修改和替換均落入本發明的保護範圍內。

【0049】 本發明實施例中所用到的化學試劑均為分析純，購自國藥集團。

【0050】 為使本發明更加容易理解，下面結合具體實施例，進一步闡述本發明。本發明所述的實驗方法，若無特殊說明，均為常規方法；所述的生物材料，若無特殊說明，均可從商業途徑獲得。

【0051】 實施例1 菠菜萃取物的製備

【0052】 1.1 菠菜的萃取

【0053】 將菠菜的可食用部分用自來水和去離子水清洗，晾乾，剁成小塊，取10g，放入大燒杯中，加50mL去離子水，用草酸調節提取液pH為3~4，研磨後，放到70℃水浴中孵育30min，萃取液過濾到100mL的容量瓶中，用去離子水定容至100mL，用草酸調節提取液pH為3~4，再濃縮至10mL左右，轉移到250mL的燒杯中，加入5mL飽和硼砂溶液和100mL (70~80℃)熱水，用草酸調節提取液pH為3~4，置沸水浴中，加熱15min，並不斷搖動，取出後冷至室溫，再加入10mL亞鐵氰化鉀溶液、10mL乙酸鋅溶液和2g活性炭粉，每次加後，均充分混勻，然後轉移到250mL的容量瓶中，用草酸調節提取液pH為3~4，用水定容，過濾，得無色清亮的溶液。

【0054】 在提取過程進一步添加鹽酸-L-半胱氨酸和焦亞硫酸鈉能保證在提取過程中維C的活性，選擇鹽酸-L-半胱氨酸含量為0.1%，焦亞硫酸鈉含量為0.2%。

【0055】 1.2 硝酸鹽的測定

【0056】 用分光光度法測定菠菜萃取物中亞硝酸鹽和硝酸鹽的含量，結果表明，菠菜萃取物中亞硝酸鹽含量為 5.017×10^{-3} mg/ml；硝酸鹽含量為0.236mg/ml。

【0057】 用分光光度法測定菠菜萃取物中維C的含量，結果表明，菠菜萃取物中維C含量為 1.21×10^{-2} mg/ml。

【0058】 實施例2 微囊化菠菜萃取物的製備

【0059】 濃縮實施例1製備的菠菜萃取物，通過噴霧乾燥由菠菜萃取物、鹽酸-L-半胱氨酸和焦亞硫酸鈉（維C穩定劑）、玉米醇溶蛋白和揮發性溶劑組成的溶液來製備以玉米醇溶蛋白為基質的菠菜萃取物的微粒，其含有相當於10%（重量百分比）的亞硝酸鹽。玉米醇溶蛋白是從玉米中獲得的富含脯氨酸的蛋白質，作為包衣和封裝的基質可用於加工食品和藥品。它由美國食品藥物管理局（FDA）列為一般公認安全（GRAS）。該溶液為10%的玉米醇溶蛋白(Flo Chemicals, 29 Puffer St., Ashburnham, MA 01430 (Lot F40000111C6))分散在由乙醇：水（90:10）組成的混合物中。溶液中還含有穩定劑鹽酸-L-半胱氨酸和焦亞硫酸鈉（維C穩定劑），鹽酸-L-半胱氨酸含量為0.1%，焦亞硫酸鈉含量為0.2%，將該溶液分散到使用旋轉盤霧化器的乾燥器中，以這種方式形成的微粒直徑範圍在10至100微米之間，這些微粒包含菠菜萃取物分散於其中的玉米醇溶蛋白基質。玉米醇溶蛋白是不溶于水的，當微粒暴露于水時，水慢慢地擴散到玉米醇溶蛋白基質中溶解菠菜萃取物中亞硝酸鈉和維C，含有亞硝酸鈉的溶液慢慢地從顆粒中擴散出來，從而產生了較長時間的亞硝酸鈉的持續釋放。

【0060】 實施例3 微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在溶液中NO的釋放

【0061】 製備100毫升（100ml）的水溶液，其中含有5.6g檸檬酸和0.3g的PE9010（一種防腐劑，由Schü and Mayr生產, 30 Two Bridges Road

Suite 225, Fairfield, NJ 07004, USA)。將40毫升(40ml)的該溶液放置於燒杯中，用配備 amiNO-700探針的inNO-T的一氧化氮測量系統(Innovative Instruments, Inc., Tampa, FL 33637)檢測溶液中的NO濃度。將10毫克(10mg)實施例2製備的包含玉米醇溶蛋白微囊化的菠菜萃取物的微粒，在指定的時間零時(0)加入到該溶液中，記錄溶液中的NO含量，NO的產生從加入微粒後產生，約20分鐘時，產生的NO從液體中形成，而後NO逐漸增加，大約在1小時達到峰值，然後逐漸減少。整個NO的釋放時間維持5小時，所述NO源於從微囊化顆粒中散發的亞硝酸鈉和溶液中的酸按照前述反應式(1)-(3)所發生的反應。NO的釋放過程見第2圖。

【0062】 實施例4 微囊化菠菜萃取物在溶液中NO的釋放

【0063】 將實施例2中製備的微粒10毫克(10mg)置於一個容器中。將該混合物加入到含有40毫升去離子水的燒杯中，攪拌均勻。

【0064】 用配備 amiNO-700探針的inNO-T 的一氧化氮測量系統(Innovative Instruments, Inc., Tampa, FL 33637)檢測溶液中的NO濃度，amino-700的探針針尖在指定的時間零時(0)加入到該溶液中，記錄溶液中的NO含量，接下來記錄NO信號，在前三個小時的監測中，能檢出微弱的NO。

【0065】 實施例5微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放

【0066】 本實施例意在模擬等量的微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠直接應用到患者體表時，NO的釋放過程。

【0067】 將實施例2中製備的10毫克微粒，放置於一個有小褶皺的稱量紙上。amino-700 的探針針尖插入並完全由粉末混合物覆蓋。用等量的實施例3製備的酸性凝膠與微囊化菠菜萃取物混合均勻，接下來記錄NO信號，記錄過程中，可以根據糊狀系統乾燥狀態適時添加微量去離子水，在

整個NO的釋放中，從開始記錄始，約1小時左右NO的釋放達到相對較高的水準，而整個釋放過程達10餘小時之久。而該過程中NO的水準一直處於穩定而平穩的狀態。NO的釋放過程見第3圖。

【0068】 實施例6微囊化亞硝酸鈉和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放

【0069】 根據實施例2的微囊製備方法，通過噴霧乾燥由亞硝酸鈉、乙基纖維素和揮發性溶劑組成的溶液製備以乙基纖維素為基質的亞硝酸鈉的顆粒（亞硝酸鈉重量比 10%）。

【0070】 將上述製備的10毫克微囊化亞硝酸鈉微粒，放置於一個有小褶皺的稱量紙上。amino-700 的探針針尖插入並完全由粉末混合物覆蓋。用等量的實施例3製備的酸性凝膠與微囊化亞硝酸鈉混合均勻，接下來記錄NO 信號，記錄過程中，可以根據糊狀系統乾燥狀態適時添加微量去離子水，在整個NO的釋放中，從開始記錄始，約1小時左右NO的釋放達到相對較高的水準，而整個釋放過程達8小時。而該過程中NO的水準一直處於穩定而平穩的狀態。整個NO釋放過程見第4圖。

【0071】 實施例7微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠在糊劑中NO的釋放，酸性凝膠還含有還原劑

【0072】 本實施例意在模擬等量的微囊化菠菜萃取物和酸性凝膠直接應用到患者體表時，NO的釋放過程。在製備的酸性凝膠中還額外添加有還原劑維C。

【0073】 製備100毫升（100ml）的水溶液，其中含有5.6g檸檬酸、2.2g抗壞血酸和0.3g的PE9010（一種防腐劑，由Schü and Mayr生產，30 Two Bridges Road Suite 225, Fairfield, NJ 07004, USA）。

【0074】 將10毫克微粒，放置於一個有小褶皺的稱量紙上。amino-700的探針針尖插入並完全由粉末混合物覆蓋。用等量的上述製備的含有

額外還原劑的酸性凝膠與微囊化菠菜萃取物混合均勻，接下來記錄NO 信號，記錄過程中，可以根據糊狀系統乾燥狀態適時添加微量去離子水，在整個NO的釋放中，從開始記錄始，約40分鐘左右NO的釋放達到相對較高的水準，而整個釋放過程達10餘小時之久。而該過程中NO的水準一直處於穩定而平穩的狀態。整個NO釋放過程見第5圖。

【0075】 上述實驗結果表明，本發明的微囊化菠菜萃取物能夠較微囊化亞硝酸鹽（微囊化亞硝酸鹽能維持8個小時的NO的釋放）具有更長時間的NO釋放時間，即便不在系統中額外添加還原劑成分，其也能在長達10小時的過程中維持NO生理有效濃度的釋放，且該過程中NO的釋放速率恒定。

【0076】 分析上述原因，可能是菠菜萃取物中的亞硝酸鹽和維C的特定形態或與存在其他物質形成複合結構能維持NO的長時間的釋放過程。

【0077】 以上所述僅是本發明的優選實施例而已，並非對本發明做任何形式上的限制，雖然本發明已以優選實施例揭露如上，然而並非用以限定本發明，任何熟悉本專業的技術人員，在不脫離本發明技術方案的範圍內，當可利用上述揭示的技術內容作出些許更動或修飾為等同變化的等效實施例，但凡是未脫離本發明技術方案的內容，依據本發明的技術實質對以上實施例所作的任何簡單修改、等同變化與修飾，均仍屬於本發明技術方案的範圍內。

【符號說明】

【0078】

微粒1

層2

層3

隔離層4

吸水材料5

不透水層6



201914584

申請日: 106/10/11

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 31/04** (2006.01)
A61K 36/21 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)

【中文發明名稱】

基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品

【中文】

本發明涉及一種基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品，其包括微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠，菠菜萃取物作為一氧化氮供體，酸性凝膠具有足夠的酸度將菠菜萃取物轉化為一氧化氮。本發明的基於菠菜萃取物的微膠囊化粉末和酸性凝膠延長產生一氧化氮的系統和用品能夠長時期的釋放NO，對受作用部位能長時間持續產生作用。

【指定代表圖】第(1B)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

微粒1

層2

層3

隔離層4

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種一氧化氮的延時釋放系統，包括微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠，所述酸性凝膠具有足夠的酸度將菠菜萃取物轉化為一氧化氮。
- 【第2項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述菠菜萃取物中含有源自菠菜的維C。
- 【第3項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述酸度由下列有機酸中的一種或多種提供：檸檬酸、乳酸、甘油酸、甲酸和抗壞血酸。
- 【第4項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述酸度由硼酸提供。
- 【第5項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述酸性凝膠包括下列聚合物的一種或多種：羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、明膠、瓊脂、天然樹膠、澱粉和果膠。
- 【第6項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述酸性凝膠包含一定量的聚合物，所述聚合物溶液的粘度為0.7-3.0% (w/v) 的羥乙基纖維素水溶液的粘度。
- 【第7項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述酸性凝膠還包括還原劑，還原劑包括抗壞血酸（維生素C）或抗壞血酸衍生物；所述抗壞血酸衍生物包括3-O-乙基抗壞血酸以及3-烷基抗壞血酸、6-O-辛醯基-抗壞血酸、6-O-十二烷

醯基-抗壞血酸、6-O-十四烷醯基-抗壞血酸、6-O-十八烷醯基-抗壞血酸和6-O-癸二醯-抗壞血酸。

【第8項】 依請求項1所述之一氧化氮的延時釋放系統，其中，所述微囊化的菠菜萃取物的囊材為乙基纖維素、玉米醇溶蛋白、脫乙酰殼多糖、透明質酸、藻酸、可生物降解的聚酯、聚酞、聚乙烯（原酸酯）、聚磷腈或多糖。

【第9項】 一種為患者提供延時釋放的治療性一氧化氮的成套用品，包括微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠，所述酸性凝膠具有足夠的酸度將菠菜萃取物轉化為一氧化氮；所述微囊化的菠菜萃取物和酸性凝膠分別放置。

【第10項】 依請求項9所述之為患者提供延時釋放的治療性一氧化氮的成套用品，其中，所述微囊化的菠菜萃取物置於傷口敷料或繃帶上，或塗布在安全套的內表面，所述酸性凝膠置於另外的容器。

