



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106456541 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580014609.7

(22)申请日 2015.02.16

(30)优先权数据

61/939,965 2014.02.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/016035 2015.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/123631 EN 2015.08.20

(71)申请人 黄敬珺

地址 美国新泽西州

(72)发明人 黄敬珺

(74)专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所

(普通合伙) 33239

代理人 郑洪成

(51)Int.Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

B82Y 5/00(2011.01)

B82B 3/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图3页

(54)发明名称

纳米乳传递系统组合物

(57)摘要

本发明提供了一种药学上可接受的、稳定的、光学透明的水包油型纳米乳(强度均一平均粒径<100nm),其中油相包含>10%w/v的长链甘油三酯,表面活性剂和助表面活性剂的总量少于油相,水相不使用乙醇作为助溶剂。本发明中的纳米乳油相浓度较高,具有良好的粒径分布、透光率和抗Ostwald熟化稳定性。疏水性、临床疗效确切的成分及其他的成分可加入纳米乳体系中,提高其在水介质中的溶解性/稳定性,或改良口服、静脉注射、皮下注射、吸入、鼻腔给药、局部给药和经皮给药等给药系统。

1. 一种稳定的、光学透明的水包油型纳米乳组合物,包括:包含长链甘油三酯和/或其他油类的油相;离子型表面活性剂和助表面活性剂;不使用醇类作为助溶剂的水相;及pH调节剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中还包含活性成分、螯合剂、抗氧化剂、渗透剂、防腐剂、悬浮剂和缓冲剂的一种或多种。

3. 根据权利要求3所述的组合物,其中平均液滴粒径(强度均一平均粒径,nm)低于100nm。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中平均液滴粒径(强度均一粒径,nm)低于75nm。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中含有0.5-50%w/v油相。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中乳剂光学透明呈透明或半透明状,且包含0.5-50%w/v油相。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中油相包含长链甘油三酯的比例不低于10%w/w。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中油相来自大豆油、红花油、橄榄油、棉籽油、葵花油、鱼油、蓖麻油、芝麻油、花生油、玉米油、中链甘油三酯或其混合物。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中表面活性剂和助表面活性剂的总重量比例小于或等于40%、36%、30%、20%、或15%(w/v)。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其中表面活性剂和助表面活性剂的总重量小于或等于油相。

11. 根据权利要求1所述的组合物,其中表面活性剂对助表面活性剂的比例为10:0.1-0.1:10、10:1-1:10、10:1-1:5或5:1-1:5。

12. 根据权利要求1所述的组合物,其中表面活性剂在pH 0-10条件下可电离。

13. 根据权利要求1所述的组合物,其中表面活性剂含量低于35%、30%或21%(w/v)。

14. 根据权利要求12所述的组合物,其中表面活性剂选自药学上可接受的、生物相容性的表面活性剂,包括从蛋黄或大豆中提取的磷脂、磷脂衍生物、合成的磷脂酰胆碱、从植物原料中提纯的磷脂酰胆碱,或氢化磷脂衍生物。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中表面活性剂为蛋黄卵磷脂或大豆卵磷脂。

16. 根据权利要求1所述的组合物,其中助表面活性剂选自药学上可接受的表面活性剂,包括泊洛沙姆、泊洛沙胺;聚乙二醇硬脂酸酯、聚乙二醇山梨聚糖或山梨醇酐脂肪酸酯;离子型表面活性剂包括胆酸和脱氧胆酸;表面活性衍生物或盐;油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠、去氧胆酸、去氧胆酸钠及其混合物。

17. 根据权利要求16所述的组合物,其中助表面活性剂为吐温80。

18. 根据权利要求16所述的组合物,其中助表面活性剂含量低于30%(w/v)。

19. 根据权利要求1所述的组合物,其中油相比例为0.5-50%(w/v)且包含0.05-50%(w/v)长链甘油三酯、0.1-30%(w/v)蛋黄卵磷脂、0.01-30%(w/v)吐温80及水。

20. 一种用于制备根据权利要求1所述的稳定的、光学透明的、水包油型纳米乳组成的方法,该组成中粒径低于100nm,包含长链甘油三酯的,水相不含酒精助溶剂,此制备流程如下:

- a) 制备包含长链甘油三酯的油相;
- b) 制备含水及其他添加剂的水相;

- c) 将生物相容性的表面活性剂和助表面活性剂在油相或水相进行混合;
- d) 将油相分散在水相中形成大颗粒乳液;
- e) 对d) 所得乳剂进行超声、高压均质或高剪切加工
- f) 调节pH。

21. 根据权利要求20所述方法, 其中步骤a) 中的油相包含长链甘油三酯和一种或多种活性成分。

22. 根据权利要求20所述方法, 其中步骤b) 中的水相包含pH调节剂, 一种或多种活性成分加入步骤e) 中形成的最后乳剂中。

23. 根据权利要求20所述方法, 加入一种或多种活性成分, 混合后溶解在步骤d) 中形成的大颗粒乳液中。

24. 根据权利要求1所述的纳米乳作为一种或多种活性成分的载体的用途。

25. 一种包含权利要求1所述纳米乳和一种或多种活性成分的载体配制物。

26. 将根据权利要求25所述的处方用于药用、食用、化妆品及其他用途中, 其给药途径包含口服、静脉注射、皮下注射、吸入、鼻腔给药、局部给药和经皮给药。

27. 根据权利要求25所述的配制物, 其中活性成分含量低于50%w/v。

28. 根据权利要求25所述的配制物, 其中活性成分为环孢霉素。

29. 将根据权利要求28所述的配制物用于增加因干眼症相关的眼炎症引起泪液减少的患者的泪液生成。

纳米乳传递系统组合物

[0001] 优先权声明：

[0002] 本申请要求以2014年2月16日提交的第14/623,150号美国发明专利申请和2014年2月14日提交的第61/939,965号美国临时专利申请为依据的优先权,并将此两美国专利申请的全部内容引入到本申请中作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种由油相(长链甘油三酯至少10%w/v)和无需添加乙醇作为共溶剂的水相组成的、稳定、透明、平均直径小于100nm的水包油型纳米乳组合物。本发明所述组合物制备工艺可用于制药、食品、保健品和化妆品中活性成分载体的制备。

背景技术

[0004] 药物的溶解度低,则难以研发出具有生物相容性和物理稳定性的药物和保健品,尤其是静脉注射和口服溶液。许多方法可用于制备难溶于水的碱性药物静脉注射、口服液组合物。

[0005] 这些方法包括:使用表面活性剂进行胶束增溶或是制备药物纳米颗粒悬浮液;与环糊精及其衍生物制备复合物(羟丙基- β -环糊精(HPBCD)和 β 磺丁基醚- β -环糊精(SBEC)) ;使用各种共溶剂系统;使用低pH溶液制备成强酸盐。

[0006] 然而,在胶束体系中,表面活性剂易引发刺激、溶血、组胺、过敏等不良反应;据报道,由于在水相介质中原料药与表面活性剂具有更高的接触面积,原料药在与聚合物、表面活性剂组成的纳米混悬液中可能有潜在的催化降解风险。掩味和注射部位疼痛是由于游离药物在胶束/纳米混悬剂系统水相介质中浓度较高所引发的另一个问题;

[0007] 众所周知,共溶剂系统易引发沉淀、注射疼痛和静脉炎;据报道,使用环糊精及其衍生物与亲脂性药物结合共同给药,可能引发潜在的肾毒性和心动过缓、血压降低。使用强酸与弱碱盐制备成低pH溶液,可能引发药物-辅料、药品稳定性问题,且在与中性pH血液接触时,可能使药物作为游离碱沉淀,引发掩味问题、注射部位的刺激和疼痛。

[0008] 总之,每一种方法都有其固有的局限性,无论是静脉注射、眼用、鼻用、局部给药、经皮给药或口服给药制剂,均无法将低溶解度药物置于生物相容性载体中制备出稳定性好、副作用低、药动学曲线良好的制剂。

[0009] 水包油型乳液,由油滴分散于水连续相组成,是一种可解决药物溶解度和稳定性的特殊系统,可用于许多药物、食品、化妆品的制备。乳液的一种用途是传递活性药物成分和活性组分,可供外用、保健、口腔、鼻腔、眼部的活性成分和药物使用。可溶于油相的活性成分可溶解/分散于乳液的油相中,如果活性成分难溶于油相或水相,也可将其混入乳液的界面区。

[0010] 根据乳液的外观与颗粒粒径,可将其划分为三种类型:粗乳液,微乳液和纳米乳。粗乳液平均粒径大于100nm,由于很多界面散射光经过乳液,呈现混浊的乳白色。微乳液和纳米乳是两种光学透明(半透明或透明)、平均粒径小于100nm的特殊乳液。具有光学透明的

性质是由于光经过粒径大于入射光波长的1/4的液滴时发生散射。当乳液中液滴平均粒径小于100nm,特别是小于70nm时,光束可直接穿过乳液而不被散射。微乳液是热力学稳定体系,通过“溶解”油分子与表面活性剂、助表面活性剂和共溶剂的混合物而自发形成。然而纳米乳是热力学亚稳体系,其形成需要外部能量将油滴分解至100nm以下。

[0011] 传统的水包油乳液,即粗乳液,本质上是不稳定的系统,不会自发形成。形成粗乳液需要机械搅拌、均质或超声等形式的能量输入,形成的粗乳液有回到相分离稳定状态(例如:集聚和分层)的趋势。除了物理性质不稳定,由于粗乳液液滴粒径相对较大,界面面积比较低,对于在油或水相溶解度均低的难溶性化合物会限制粗乳液对该化合物的有效溶解;在制备眼部给药制剂时,粗乳液的不透明性则会减少视觉清晰度。此外,包含长链甘油三酯的口服粗乳液活性成分的释放速率,可能会受到脂质分解速率与程度的限制。甘油三酯乳剂在胃肠道中的消化率是pH值、脂肪酶浓度、胆盐和乳剂表面积的函数。高表面积体积比的乳液脂质分解速率高于低表面积体积的乳液。

[0012] 平均粒径小于100nm的乳剂可避免上述缺陷,其中微乳液热力学稳定,虽然纳米乳热力学本质上处于亚稳态,由于粒径非常小,仍可以保持很长时间的动力学稳定性。形成液滴粒径小于100nm的乳剂对于相对界面面积增加大有裨益。相对界面面积增加可使难溶性活性成分在水相介质中的溶解度增加,相比于粗乳液具有更快的脂质分解消化速率,因此油滴中的活性成分具有更快的释放速率。由于液滴粒径小于100nm,微乳液和纳米乳可帮助活性化合物穿透上皮黏膜层,如眼睛、皮肤、鼻、肺、胃肠道、肿瘤、血管和血脑屏障。

[0013] 微乳和纳米乳颗粒粒径均小于100nm,活性化合物的传递方式相近,但还是不尽相同。尽管具有微乳液热力学稳定性,但其体系所需表面活性剂浓度显著高于油相,正常情况下比纳米乳还要高几倍。由于表面活性剂易引发许多无法预期的副作用,以及政府法规对许多表面活性剂的日常摄入量进行限制,相比于纳米乳,微乳在制备静脉、眼用和口服给药等制剂方面处于劣势。此外,许多表面活性剂味苦,在应用于食品/药品时,易导致适口性问题;微乳系统的物理稳定性经常受稀释、加热、pH值改变的影响。

[0014] 尽管纳米乳不会自发形成,仅仅保持动力学稳定性;使用水和较少的表面活性剂,借助机械剪切对油滴进行破裂,即可获得纳米级粒径。从毒理学和监管的角度来看,这是一种更容易被人体接受的体系。与微乳相似,纳米乳由于粒径较小,可获得半透明外观而具备的优势。与微乳类似,纳米乳有同样高的界面面积体积比,有助于难溶性化合物溶解和脂肪快速消化乳液。与微乳不同的是,纳米乳在稀释和/或pH改变时物理性质保持稳定。

[0015] 尽管纳米乳与粗乳液、微乳液相比具有许多优点,但依然存在动力学稳定-颗粒粒径由于Ostwald熟化会随着时间推移而增大的局限性。这将导致其澄明度下降,接触面面积减少。为制备平均粒径小于100nm的稳定纳米乳,常使用短链甘油三酯或中链甘油三酯(例如:Migloyol)等低粘度油相,其缺点是由于油相分子量较小、水溶性较高、粘度较低,具有Ostwald熟化趋势。使用水溶性极低的长链甘油三酯作为油相,可提高纳米乳剂的物理稳定性。然而,由于长链甘油三酯分子体积较大、粘度较高,当其含量较高时,难以快速形成光学透明(透明或半透明)的纳米乳。因此,为制备光学透明、含有长链甘油三酯的纳米乳,通常需要添加大量的小分子量有机溶剂(乙醇),或相对于油相更大量的毒性表面活性剂(Cremophor EL),依此降低油相的表面张力。然而,从安全性、毒理学和监管角度,这可能使其更不容易被人体接受。例如,由于磷脂酰胆碱(蛋黄或大豆卵磷脂)是天然无毒、生物相容

性表面活性剂,目前制药工业对于以卵磷脂为基质的乳剂具有极大兴趣。然而,由于磷脂在较低浓度具有形成液晶结构的强趋势,特别是在水相中,必须使用乙醇作为共溶剂,以此降低界面张力,从而制备出以卵磷脂为基质且含有长链甘油三酯的微乳/纳米乳。但目前已知乙醇易引发毒副作用,如酶诱导、药物-药物相互作用或中枢神经系统的损害。

[0016] 因此,以长链甘油三酯作为油相为基础而制备成的乳油相含量较高、平均粒径小于100nm(平均强度),使用生物相容性的表面活性剂和较少其他表面活性剂,在水相中不使用乙醇作为共溶剂,对Ostwald熟化具有良好的稳定性、光学半透明的纳米乳还是极具挑战性。该纳米乳一旦制备成功将对提高产品的安全性、疗效、稳定性、耐受性和掩味性起重要作用。

[0017] 发明概述

[0018] 为了解决上述技术缺陷和问题,需要有以下制备澄清纳米乳的技术,其油相中包含至少10%w/v长链甘油三酯,液滴粒径小于100nm且对Ostwald熟化保持良好的稳定性,使用生物相容性表面活性剂和较少的其他表面活性剂(<15%),在水相中不使用乙醇作为共溶剂。

[0019] 考虑上述问题,本发明提供了一种平均粒径小于100nm、水性基质水包油型纳米乳组合物,该纳米乳油相浓度高达50%,粒径分布较小、光学透明、对Ostwald熟化保持良好的稳定性。疏水性的治疗有效成分与其他辅料一起制备成纳米乳系统,可提高其在水性介质中的溶解度与稳定性,有助于活性成分的传递。

[0020] 本发明旨在提供一种性质稳定、光学透明的水包油型纳米乳,包含由长链甘油三酯和/或其他油类组成的油相、离子型表面活性剂和助表面活性剂、pH调节剂,在水相中不使用乙醇作为共溶剂。

[0021] 乳液中油相比例至少为0.5-50%w/v,油相中包含至少10%的长链甘油三酯。

[0022] 离子型表面活性剂是生物相容性的可电离的表面活性剂或其衍生物(例如蛋黄或大豆卵磷脂)与药学上可接受的助表面活性剂组合,总浓度小于25%w/v,其中表面活性剂和助表面活性剂的比例范围为10:0.1-0.1:10、10:1-1:10、10:1-1:5或5:1-1:5;二者总浓度小于油相的100%w/w。

[0023] 水相包括水,不使用乙醇作为共溶剂。

[0024] 本发明旨在提供一种性质稳定、光学透明的水包油型纳米乳,其中包含长链甘油三酯、油滴平均粒径小于100nm、水相中不使用乙醇作为共溶剂;纳米乳制备方法如下:a)制备含有长链甘油三酯的油相;b)制备含有水和pH调节剂的水相;c)将生物相容性的表面活性剂和助表面活性剂掺入油相或水相中;d)将油相分散在水相中形成粗乳液;e)对步骤d的粗乳液进行超声或高压均质处理,得到纳米乳;f)调节pH值。

[0025] 本发明的另一目的是提供一种使用光学透明的纳米乳系统组合物来治疗人体或动物疾病的方法,该组合物包含长链甘油三酯、油滴粒径小于100nm、不使用乙醇作为治疗药物的有机溶剂共溶剂,该组合可用于制药、食品、化妆品,可通过口服,静脉注射,皮下注射、肌内注射、吸入、鼻用、外用、眼用和透皮等方式进行给药;该组合的稳定性和纯度符合适用性纲要、FDA和GMP的要求。所述方法包括:a)通过将治疗活性基质或其他基质分散/溶解于油性载体中,制备液态的水包油型纳米乳组合物;b)制备含有水和pH调节剂的水相;c)通过超声或均质将油相分散于水相中,形成油滴;d)将上述纳米乳对人体或动物进行给药。

[0026] 本发明旨在提供一种使用光学透明的纳米乳系统组合物来治疗人体或动物疾病的方法,该组合物包含长链甘油三酯、油滴粒径小于100nm、不使用乙醇作为治疗药物的有机溶剂共溶剂,该组合可用于药品、食品、化妆品,也可通过口服、静脉注射、皮下注射、肌肉注射、吸入、鼻用、外用、眼用和透皮等方式进行给药;该组合的稳定性和纯度符合适用性纲要、FDA和GMP的要求。所述方法包括:a)使用超声或均质方法将油相分散于水相中制备出液态的水包油型纳米乳组合物;b)将治疗活性剂或其他药物掺入步骤a)所制备的水包油型纳米乳中,混入油相中使其溶解;c)将上述纳米乳对人体或动物进行给药。

[0027] 本发明旨在提供一种使用光学透明的纳米乳系统组合物来治疗人体或动物疾病的方法,该组合物包含长链甘油三酯、油滴粒径小于100nm、不使用乙醇作为治疗药物的有机溶剂共溶剂,该组合可用于制药、食品、化妆品,可通过口服,静脉注射,皮下注射、肌肉注射、吸入、鼻用、外用、眼用和透皮等方式进行给药;该组合的稳定性和纯度符合适用性纲要、FDA和GMP的要求。所述方法包括:a)将油相分散于水相中制备出液态的水包油型粗乳液;b)将治疗活性剂或其他药物掺入步骤a)所制备的水包油型粗乳液中,混入油相中使其溶解;c)通过超声或均质制备出液态水包油型纳米乳;d)将上述纳米乳对人体或动物进行给药。

[0028] 附图的简要描述

[0029] 图1 LCT/卵磷脂/吐温80纳米乳(实施例1)与卵磷脂粗乳液(实施例7)的颗粒粒径分布对比图。纳米乳的平均颗粒粒径为47nm,粗乳液的平均颗粒粒径为177nm。

[0030] 图2实施例5的透明纳米乳

[0031] 图3.LCT/卵磷脂/吐温80纳米乳(实施例1)在40℃/75%RH条件下贮藏5个月的颗粒粒径分布图。结果表明纳米乳在经过贮藏前后颗粒粒径分布大体一致。

[0032] 图4 LCT/卵磷脂/吐温80/纳米乳/环孢菌素纳米乳(实施例2)在40℃/75%RH条件下贮藏2个月、5个月的颗粒粒径分布。纳米乳的颗粒粒径与光学透明度无显著变化。贮藏前纳米乳平均颗粒粒径为38nm,在40℃贮藏5个月后为45nm。

[0033] 图5.LCT/MCT/卵磷脂/吐温80/纳米乳/环孢菌素纳米乳(实施例3)在40℃/75%RH条件下和冷藏条件(-2-8℃)下贮藏2个月的颗粒粒径分布。结果表明纳米乳贮藏前后颗粒粒径分布大体一致。

[0034] 图6.LCT/卵磷脂/吐温80/纳米乳/环孢菌素纳米乳(实施例5)在室温条件下和冷藏条件(-2-8℃)下贮藏12个月的颗粒粒径分布。纳米乳的颗粒粒径与光学透明度无显著变化。贮藏前纳米乳平均颗粒粒径为38nm,在40℃贮藏5个月后为45nm。

[0035] 发明详述

[0036] “乳液”一词是指一种液体以粒径大于胶束的液滴形式,借助或不借助乳化剂而分散于另一不互溶的液体中所形成的体系(例如脂肪分散于牛奶中)。

[0037] “水包油型乳液”一词是指由油滴分散在水连续相中形成的乳液体系。在本发明中,“乳液”一词全部指的是水包油型乳液。

[0038] “微乳液”一词是指由水、油和表面活性剂(S)组成的分散体系,是一种各向同性的热力学稳定的系统,该分散体系的粒径分布大约为1-100nm,通常10-50nm。液滴粒径通过动态光散射测定平均粒径或强度均一平均粒径获得。在本发明中,“微乳液”一词全部指的是水包油型乳液。

[0039] “纳米乳”一词是指由水、油和表面活性剂(S)组成的分散体系,是一种热力学亚稳态的系统,该分散体系的粒径分布大约为1—100nm,通常10—50nm。液滴粒径通过动态光散射测定平均粒径或强度均一平均粒径获得。在本发明中,“纳米乳”一词全部指的是水包油型乳液。

[0040] “中链甘油三酯”一词是指中链(6~12个碳原子)甘油脂肪酸酯。

[0041] “长链甘油三酯”一词是指长链(大于12个碳原子)甘油脂肪酸酯。

[0042] “表面活性剂”一词通常是指两性有机化合物,同时具有疏水基团和亲水基团。

[0043] “离子型表面活性剂”一词通常是指两性有机化合物,同时具有疏水基团和亲水基团,其端基可以在pH低于10的生理条件下电离。

[0044] “助表面活性剂”一词通常是指添加其他表面活性剂时,可进一步降低液体表面张力的另一种表面活性剂。

[0045] “共溶剂”一词是指添加其他溶剂时,可进一步降低液体表面张力的有机溶剂。

[0046] “透明”一词是指光可通过材料而不被散射的物理性质。它遵循Snell定律;换言之,一种透明介质允许光传输和图像形成。

[0047] “半透明”一词是指一种透明的超集:它可使光透过,但未必遵循Snell定律;换言之,一种半透明介质允许光的传输,但不允许图像形成。

[0048] “光学透明”一词在本发明中是指的透明或半透明。

[0049] 本发明提供一种以水相为基质,平均液滴粒径(强度-平均,nm)小于100nm,由油相、离子型表面活性剂与助表面活性剂混合物、水相液态载体组成的水包油型纳米乳。本发明的处方包括:

[0050] a) 长链甘油三酯和/或其他油类组成的油相

[0051] b) 离子型表面活性剂与助表面活性剂混合物

[0052] c) 水、pH调节剂、不含乙醇的共溶剂组成的水相

[0053] 或者,乳液处方可能还含有为药品、保健品、食品和化妆品中的活性成分(S)的抗氧化剂、螯合剂、渗透剂、混悬剂、防腐剂和缓冲剂。在一些实施例中,制剂还包括增溶剂、调味剂、甜味剂、增粘剂、电解质、其他治疗剂或其组合物。

[0054] 结合不同成分在纳米乳中的组合,本发明可提供多种实施例。

[0055] 本发明其中一个实施例的纳米乳组成如下:

[0056] a) 至少0.5-50%w/w油相其包含长链甘油三酯,

[0057] b) 0.01-30%w/w的离子型表面活性剂

[0058] c) 0.01-30%w/w的助表面活性剂;及

[0059] d) 50-99%w/w的水相

[0060] 其中油滴的强度平均粒径小于100nm,离子型表面活性剂与助表面活性剂的比例范围是从10:0.1—0.1:10、10:1—1:10、10:1—1:5或5:1—1:5,表面活性剂/助表面活性剂混合物与油的比例小于1:1。

[0061] 在一个优选实施例中,在水包油型纳米乳包括0.5-50w/v%的油相(油相中含有至少10%w/w的长链甘油三酯)、0.01-30%的离子型表面活性剂、0.01-30%的助表面活性剂,不使用乙醇作为共溶剂的水相。

[0062] 乳液中的油相可能是来自动物、蔬菜、藻类或人工合成的液态或固态的脂肪。动物

来源的油类或脂肪包括鱼油、鱼肝油、鲸油、猪油、牛油、鹅油及乳脂。植物来源的油类包括菜籽油、蓖麻油、可可脂、椰子油、咖啡籽油、玉米油、棉籽油、月见草油、葡萄籽油、亚麻籽油、鲱鱼油、芥子油、橄榄油、棕榈油、棕榈仁油、花生油、罂粟籽油、菜籽油、米糠油、红花油、芝麻油、大豆油、葵花籽油、棕榈仁油、榛果油、芝麻油和麦胚油。人工合成的油类包括合成甘油三酯、分馏甘油三酯、修饰型甘油三酯、氢化甘油三酯或部分氢化和甘油三酯的混合物。

[0063] 乳液中优选的油相是医药级油,尤其是甘油三酯,但不仅限于大豆油、红花籽油、橄榄油、棉籽油、葵花油、鱼油(含有 ω -3脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA))、蓖麻油、芝麻油、花生油、玉米油、中链甘油三酯(如Miglyo1812或810)和短链甘油三酯。油相中也可能包含表面活性剂和/或助表面活性剂,例如蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂和其他磷脂、丙二醇二酯、油酸或单甘酯(例如乙酰单甘油酯)。油相也可以是上述成分的混合物。

[0064] 优选的脂相是大豆油、中链甘油三酯(MCT)、橄榄油和鱼油,其中一种或多种混合物。

[0065] 最优选的油相是大豆油。油类载体的优选范围是0.5-50%,最优选是5-20%。

[0066] 表面活性剂可选择任何药学上可接受的离子型表面活性剂,优选从蛋黄或大豆中提取的卵磷脂、人工合成的卵磷脂或从植物中提取纯化的卵磷脂。氢化衍生物,如氢化卵磷脂(蛋黄)和氢化卵磷脂(大豆)也可用。

[0067] 纳米乳中也可能包括对离子型表面活性剂起协同作用的助表面活性剂,其可改变表面张力使纳米乳形成。

[0068] 助表面活性剂可选择任何药学上可接受的表面活性剂,不限于非离子型表面活性剂如泊洛沙姆(如泊洛沙姆188和407)、泊洛沙胺、硬脂酸聚氧乙烯酯、山梨糖脂脂肪酸聚氧乙烯酯或山梨糖脂脂肪酸酯,也可用离子型表面活性剂如胆酸和去氧胆酸或表面活性衍生化及其盐类。外相水相不含乙醇作为助表面活性剂或共溶剂。本发明中乳剂的助表面活性剂比例占组合物的0.01-30w/v%。表面活性剂与助表面活性剂的比例为10:0.1-0.1:10、10:1-1:10、10:1-1:5或5:1-1:5。

[0069] 水相的优选范围为50-99%。

[0070] 乳液的处方可能包含药品、保健品、食品和化妆品中的活性成分(S),抗氧化剂、螯合剂、渗透剂、悬浮剂、防腐剂 and 缓冲剂。在一些实施例中,乳剂可能也包含增溶剂(不包括乙醇)、螯合剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、悬浮剂、pH调节剂或弹性改性剂,如甘油,作为悬浮剂的聚合物和甜味剂等。稳定剂可以作为pH调节剂、抗乳化剂或防泡剂,或使纳米乳稳定的添加剂。

[0071] 纳米乳中活性成分所占比例可能为0-50%。

[0072] 纳米乳中除了活性成分的其他成分的比例可能占到0-50%w/w。

[0073] 理想的乳液是平均液滴粒径小于100nm、光学透明(透明或半透明)的稳定系统。优选的乳液平均液滴粒径小于100nm;最优选小于175nm。

[0074] 完成制备与经过贮藏的乳液优选pH范围是10以下。pH调节剂可以是一种缓冲液或氢氧化钠或是其他pH调节剂,或其结合物。

[0075] 本发明的乳液可通过如下步骤进行制备:水相,将水置于容器中,加热到约40-80

℃和pH调节至1-10。油相,将油置于另一容器中,加热到约40-80℃。将表面活性剂和助表面活性剂加入油相中,加热到约40-80℃。或者,表面活性剂和助表面活性剂也可以加入水相中。水相和油相通过高剪切混合器混合,形成粗乳液。采用超声或高压均质机或微流化装置(压力5000-30,000psi,温度5℃-70℃)进行均质,直至获得符合液滴粒径要求的纳米乳。使用pH调节剂(例如氢氧化钠)对纳米乳进行pH调节,获得最终产物。将样品过滤,分装到容器中,通常用氮气覆盖和封塞。该产品可以由无菌工艺或终端灭菌生产。优选的产品是通过高压蒸汽灭菌获得无菌、稳定的乳液。在一个实施例中,乳液在121℃条件下高压蒸汽灭菌15-20分钟。在另一实施例中,不经高压灭菌而是在无菌条件下制备乳液。

[0076] 本发明的一个实施例是一种用于人类或动物治疗的纳米乳(含有活性成分)的制备方法,该方法包括以下步骤:a)通过如下步骤制备一种水包油型液态纳米乳组合物i)将治疗活性成分或其他成分加入油相中,充分混合,直至完全溶解;ii)将含有活性成分的油相通过超声或均质分散于水相中,形成纳米乳;b)将纳米乳对人体或动物进行给药。

[0077] 本发明的一个实施例是一种用于人类或动物治疗的纳米乳(含有活性成分)的制备方法,该方法包括以下步骤:a)通过如下步骤制备一种水包油型液态纳米乳组合物i)将油相通过超声或均质分散于水相中,形成纳米乳;ii)将治疗用活性成分或其他成分加入水包油型纳米乳中;iii)充分混合使活性成分或其他成分溶解于油相中;b)将纳米乳对人体或动物进行给药。

[0078] 本发明的另一个实施例是一种用于人类或动物治疗的纳米乳(含有活性成分)的制备方法,该方法包括以下步骤:a)通过如下步骤制备一种水包油型液态粗乳液组合物i)将油相分散于水相中,形成粗乳液;ii)将治疗用活性成分或其他成分加入i)的水包油型粗乳液中;iii)充分混合使活性成分或其他成分溶解/分散于油相中;iv)通过超声或均质制备液态水包油型纳米乳;b)将纳米乳对人体或动物进行给药。

[0079] 本发明通过非限制的实施例进行描述,包括各实施例和各方面详细描述的组合。因此,本发明还包括各实施例的各要素或其中描述的各方面的组合和子组合。在其后的描述及相应的实例中,本发明的其他特征、优点和实施例对熟练的技术人员显而易见。本发明针对熟练的技术人员所熟知的元素与方法进行改进与修饰。此外,实施例的鉴定与阐述仅用于示例性目的,并不意味着排斥或局限于本发明所述内容。一名熟练的技术人员将能体会到本发明的各种改进和修饰,并不会偏离本发明的精髓。

实施例

[0080] 实施例1采用大豆油制备不含活性成分的纳米乳

[0081]

处方	质量
	g
大豆油	20.0
蛋黄卵磷脂	7.2
吐温80	7.2
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

- [0082] 在氮气环境下完成所有制备流程。
- [0083] 水包油型水状纳米乳制备如下：
- [0084] 1. 采用注射用水制备水相，搅拌并加热至约60℃。
- [0085] 2. 水相经0.22微米滤膜过滤，加入混合容器。
- [0086] 3. 此外，采用经0.22微米滤膜过滤的大豆油、吐温80和蛋黄卵磷脂制备油相，混合物在约60℃下搅拌至全部溶解。
- [0087] 4. 将油相加入水相。
- [0088] 5. 采用高剪切混合器 (Polytron PT3100)、转速10,000rpm混合5min得到大颗粒粗乳液，将其pH调至6-9。
- [0089] 6. 采用高压均质机 (APV 2000) 在5,000-30,000psi高压下对混合物进行均质，直至达到目标颗粒粒径。
- [0090] 7. 所得的水包油型纳米乳冷却，必要时调pH到6-9，转移至灌装容器。
- [0091] 8. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤，在氮气环境下转移至容器中。
- [0092] 实施例2采用大豆油制备含活性成分环孢霉素的纳米乳

处方	质量
	g
[0093] 环孢霉素	0.2
大豆油	20.0
蛋黄卵磷脂	7.2
	吐温 80
	7.2
	甘油
	2.25
[0094] 氢氧化钠	适量至 pH 6-9
注射用水	至 100 g

- [0095] 在氮气环境下完成所有制备流程。
- [0096] 水包油型水状纳米乳制备如下：
- [0097] 1. 采用甘油和注射用水制备水相，搅拌并加热至约60℃。
- [0098] 2. 水相经0.22微米滤膜过滤，加入混合容器。
- [0099] 3. 此外，采用经0.22微米滤膜过滤的大豆油、环孢霉素、吐温80和蛋黄卵磷脂制备油相，混合物在约60℃下搅拌至全部溶解。
- [0100] 4. 将油相加入水相。
- [0101] 5. 采用高剪切混合器 (Polytron PT3100)、转速10,000rpm混合5min得到粗乳液，将其pH调至6-9。
- [0102] 6. 采用高压均质机 (APV 2000) 在5,000-30,000psi高压下对混合物进行均质，直至达到目标颗粒粒径。

[0103] 7. 所得的水包油型纳米乳冷却,必要时调pH到6-9,转移至灌装容器。

[0104] 8. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤,在氮气环境下转移至容器中。

[0105] 干眼症(KCS)是由眼部干涩引发的疾病,可由泪液分泌减少或泪膜蒸发增加引起。常见于人和某些动物。KCS是最常见的眼科疾病,发病率达5-6%,在绝期后妇女中高达6-9.8%,而在老年人群中达34%。泪膜高渗透性反馈所致炎症可使用局部免疫抑制剂,如环孢霉素。因此,该实施例及以下实施例中所述的制剂,可用于增加KCS相关眼部炎症患者泪液。

[0106] 实施例3采用大豆油/中链甘油三酯制备含活性成分环孢霉素的纳米乳

处方	质量
	g
[0107] 环孢霉素	0.2
大豆油	10.0

中链甘油三酯	10.0
蛋黄卵磷脂	7.2
吐温 80	7.2
[0108] 甘油	2.25
氢氧化钠	适量至 pH 6-9
注射用水	至 100 g

[0109] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0110] 水包油型水状纳米乳制备如下:

[0111] 1. 采用甘油和注射用水制备水相,搅拌并加热至约60℃。

[0112] 2. 水相经0.22微米滤膜过滤,加入混合容器。

[0113] 3. 此外,采用经0.22微米滤膜过滤的大豆油和中链甘油三酯(Migloyol 812)、环孢霉素、吐温80和蛋黄卵磷脂制备油相,混合物在约60℃下搅拌至全部溶解。

[0114] 4. 将油相加入水相。

[0115] 5. 采用高剪切混合器(Polytron PT3100)、转速10,000rpm混合5min得到粗乳液,必要时将其pH调至6-9。

[0116] 6. 采用高压均质机(APV 2000)在5,000-30,000psi高压下对混合物进行均质,直至达到目标颗粒粒径。

[0117] 7. 所得的水包油型纳米乳冷却,必要时调pH到6-9,转移至灌装容器。

[0118] 8. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤,在氮气环境下转移至容器中。

[0119] 实施例4稀释实施例1制备纳米乳

[0120]

处方	质量
----	----

	g
大豆油	5.0
蛋黄卵磷脂	1.8
吐温80	1.8
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0121] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0122] 水包油型水状纳米乳制备如下：

[0123] 1. 获取实施例1的纳米乳样品

[0124] 2. 用纯净水稀释纳米乳 (1:3v/v), 混匀

[0125] 3. 必要时调pH至6-9, 混匀

[0126] 4. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤, 在氮气环境下转移至容器中。

[0127] 实施例5稀释实施例2制备纳米乳

[0128]

处方	质量
	g
环孢霉素	0.05
大豆油	5
蛋黄卵磷脂	1.8
吐温80	1.8
甘油	2.25
氢氧化钠	q.s. to pH 6-9
注射用水	to 100g

[0129] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0130] 水包油型水状纳米乳制备如下：

[0131] 1. 获取实施例2的纳米乳样品

[0132] 2. 用含2.25%甘油的纯净水稀释纳米乳 (1:3v/v), 混匀

[0133] 3. 必要时调pH至6-9, 混匀

[0134] 4. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤, 在氮气环境下转移至容器中。

[0135] 实施例6稀释实施例3制备纳米乳

处方	质量
	g
环孢霉素	0.05

[0136]

[0137]	大豆油	2.5
	中链甘油三酯	2.5
	蛋黄卵磷脂	1.8
	吐温 80	1.8
	甘油	2.25
	氢氧化钠	适量至 pH 6-9
	注射用水	至 100 g

[0138] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0139] 水包油型水状纳米乳制备如下：

[0140] 1. 获取实施例2的纳米乳样品

[0141] 2. 用含2.25%甘油的纯净水稀释纳米乳(1:3v/v)，混匀

[0142] 3. 必要时调pH至6-9，混匀

[0143] 4. 纳米乳经0.22微米滤膜过滤，在氮气环境下转移至容器中。

[0144] 实施例7采用大豆油和卵磷脂制备乳剂(对照组)

[0145]

处方	质量
	g
大豆油	20.0
蛋黄卵磷脂	12
甘油	2.25
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0146] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0147] 水包油型水状纳米乳制备如下：

[0148] 1. 采用甘油和注射用水制备水相，搅拌并加热至约60℃。

[0149] 2. 水相经0.22微米滤膜过滤，加入混合容器。

[0150] 3. 此外，采用经0.22微米滤膜过滤的大豆油和蛋黄卵磷脂制备油相，混合物在约60℃下搅拌至全部溶解。

[0151] 4. 将油相加入水相。

[0152] 5. 采用高剪切混合器(Polytron PT3100)、转速10,000rpm混合5min得到大颗粒乳状液，将其pH调至6-9。

[0153] 6. 采用高压均质机(APV 2000)在5,000-30,000psi高压下对混合物进行均质，直至达到颗粒粒径不再下降。

[0154] 7. 所得的水包油型纳米乳冷却，必要时调pH到6-9，转移至灌装容器。

[0155] 8. 纳米乳经0.45微米滤膜过滤，在氮气环境下转移至容器中。

[0156] 实施例8采用大豆油、卵磷脂和吐温80制备乳剂

[0157]

处方	质量
	g
大豆油	20
蛋黄卵磷脂	12
吐温80	2.4
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0158] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0159] 采用实施例1方法制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为68nm (D50)。

[0160] 实施例9采用大豆油、卵磷脂和吐温80制备乳剂

[0161]

处方	质量
	g
大豆油	35.0
蛋黄卵磷脂	2.52
吐温80	12.6
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0162] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0163] 采用实施例1方法制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为99nm (D50)。

[0164] 实施例10采用大豆油、卵磷脂和泊洛沙姆F68制备乳剂

[0165]

处方	质量
	g
大豆油	13.3
蛋黄卵磷脂	4.8
泊洛沙姆F68	4.8
甘油	6.7
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0166] All processing stages are carried out under nitrogen.

[0167] 采用实施例1方法制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为67nm (D50)。

[0168] 实施例11采用大豆油、卵磷脂和吐温80制备乳剂

[0169]

处方	质量

	g
大豆油	5.0
蛋黄卵磷脂	3.0
吐温80	0.6
甘油	2.25
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0170] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0171] 用甘油溶液稀释实施例8纳米乳剂制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为67nm (D50)。

[0172] 实施例12采用大豆油、卵磷脂和泊洛沙姆F68制备乳剂

[0173]

处方	质量
	g
大豆油	20.0
蛋黄卵磷脂	7.2
泊洛沙姆F68	1.27
甘油	10
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0174] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0175] 采用实施例1方法制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为89nm (D50)。

[0176] 实施例13采用大豆油、卵磷脂和泊洛沙姆F68制备乳剂

[0177]

处方	质量
	g
大豆油	20.0
蛋黄卵磷脂	7.2
泊洛沙姆F68	4
甘油	10
氢氧化钠	适量至pH 6-9
注射用水	至100g

[0178] 在氮气环境下完成所有制备流程。

[0179] 采用实施例1方法制备水包油型水状乳剂,上述发明中乳剂的强度均一平均粒径经动态光散射仪测定为75nm (D50)。

[0180] 实施例14采用Malvern NanoZetaSizer表征纳米乳的粒径分布

[0181] 将采用单一表面活性剂蛋黄卵磷脂制备的乳剂(实施例7)与本发明中的乳剂(实施例1)进行比较,发现本发明中乳剂的强度均一平均粒径为47nm (D50),光学清晰可见且

呈透明状(图2),而采用单一表面活性剂蛋黄卵磷脂制备的乳剂(实施例7)则呈乳状且乳剂的强度均一平均粒径为-177nm(D50)。

[0182] 实施例15采用LCT/蛋黄卵磷脂和吐温80制备的纳米乳的稳定性

[0183] 将采用卵磷脂/吐温80制备的乳剂(实施例1)贮藏在40℃/75%RH条件下5个月,考察其颗粒粒径分布(图3),发现粒径并无变化且保持光学透明。

[0184] 实施例16采用LCT/蛋黄卵磷脂和吐温80与活性成分制备的纳米乳的稳定性

[0185] 将采用卵磷脂/吐温80制备的环孢霉素乳剂(实施例2)贮藏在40℃/75%RH条件下5个月,考察其颗粒粒径分布(图4),发现粒径并无显著变化。初始平均粒径为38nm,40℃下放置5个月后为45nm。乳剂光学透明,环孢霉素的化学稳定性无异。

[0186]

	初始	3个月	5个月
含量(mg/mL)	1.7	1.7	1.8
D50(nm)	38	37	45

[0187] 实施例17采用混合油、蛋黄卵磷脂和吐温80与活性成分制备的纳米乳的稳定性

[0188] 将采用LCT/MCT/卵磷脂/吐温80与活性成分制备的乳剂(实施例3)贮藏在40℃/75%RH、2-8℃条件下5个月,考察其颗粒粒径分布(图5),发现粒径并无变化,乳剂为光学透明的。

[0189] 实施例18采用混合油、蛋黄卵磷脂和吐温80与活性成分制备的纳米乳的稳定性

[0190] 将采用LCT/MCT/卵磷脂/吐温80与活性成分环孢霉素制备的乳剂(实施例5)贮藏在室温(-25℃)及冷藏条件(-2-8℃)下14个月,考察其颗粒粒径分布(图6),发现平均粒径均低于50nm。乳剂光学透明,环孢霉素的化学稳定性无异。

[0191]

	初始	14个月@5℃	14个月@25℃
含量(mg/mL)	0.45	--	0.48
D50(nm)	38	39	49

强度粒径分布

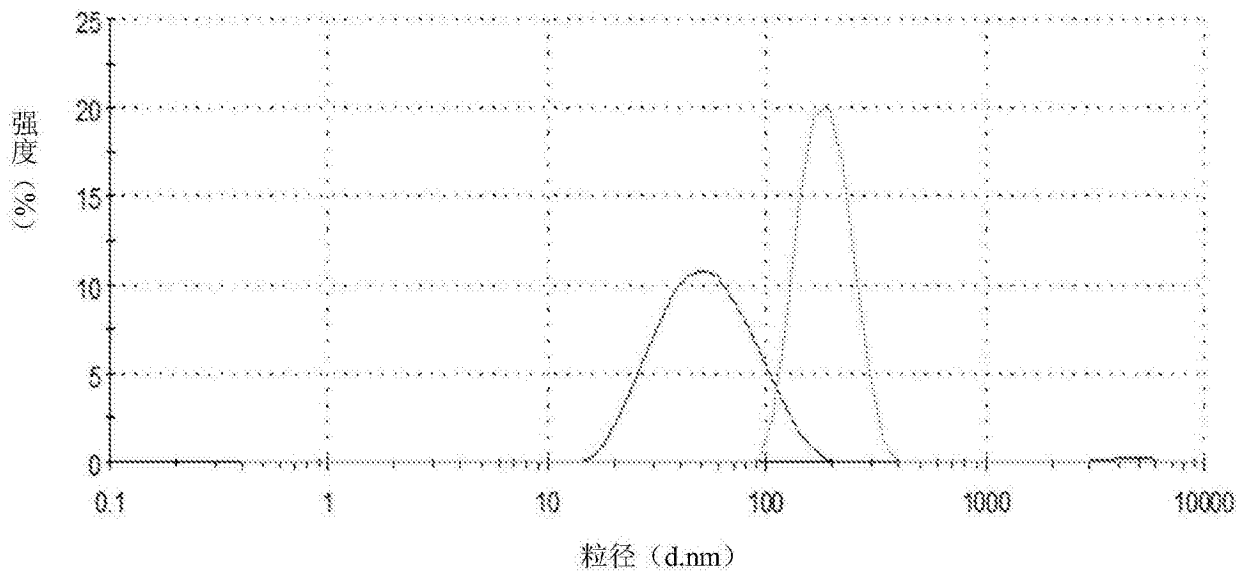


图1

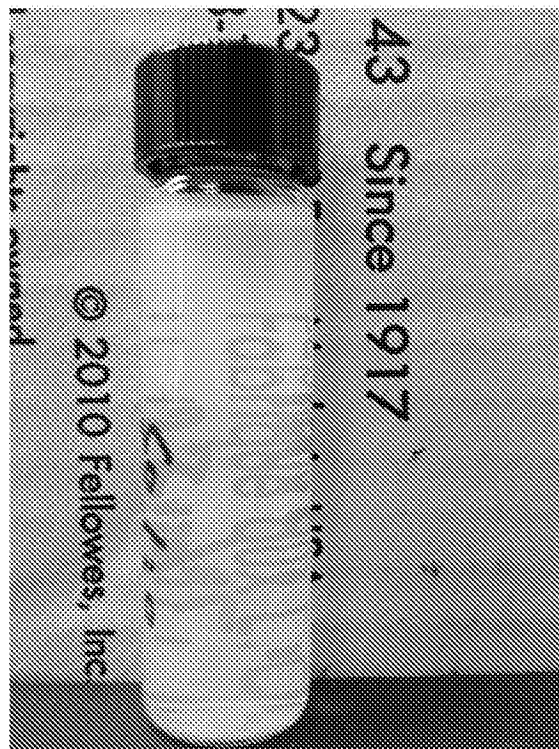


图2

强度粒径分布

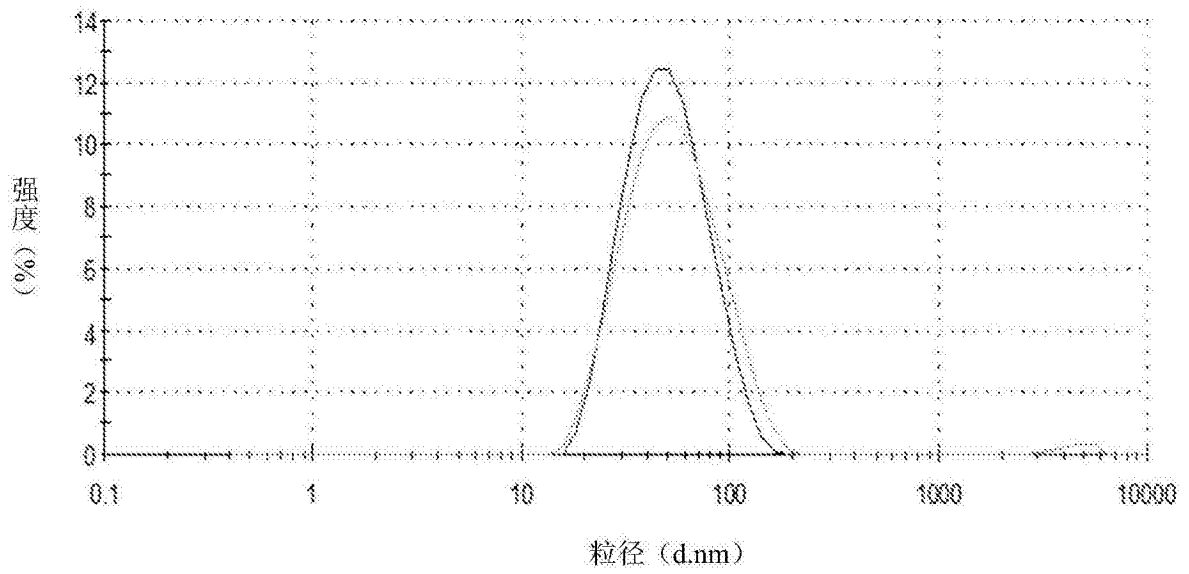


图3

强度粒径分布

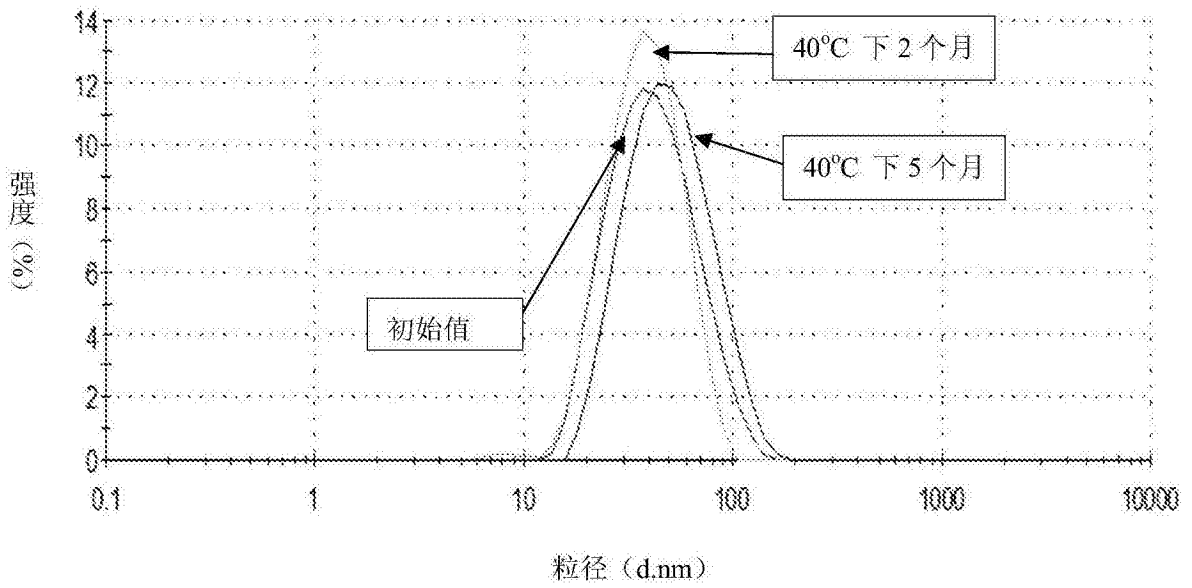


图4

强度粒径分布

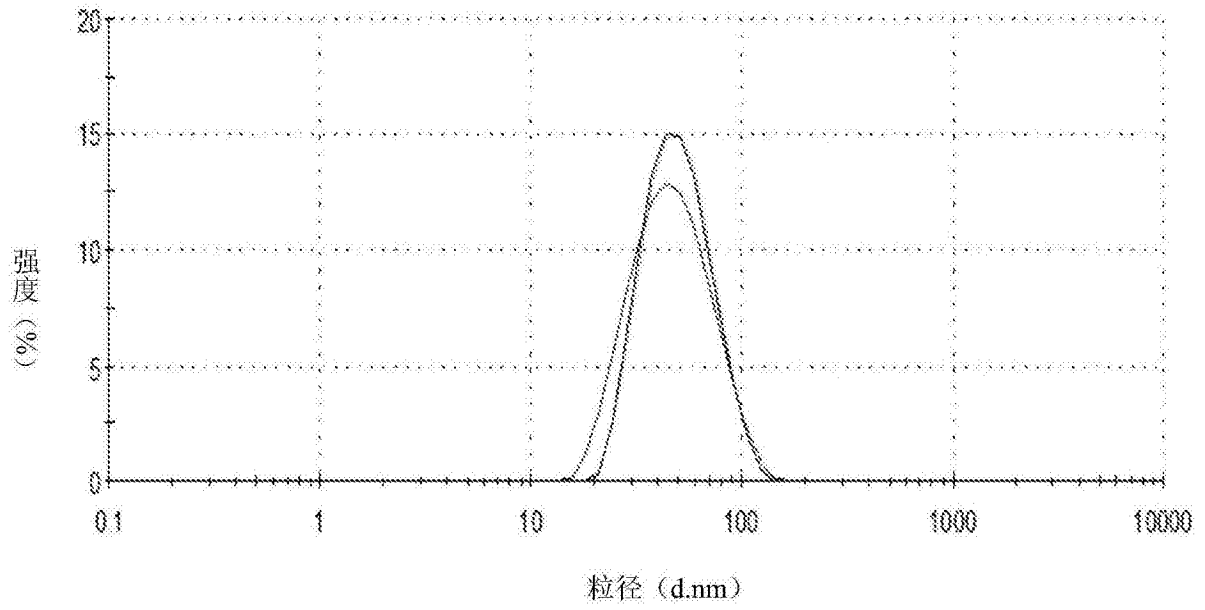


图5

强度粒径分布

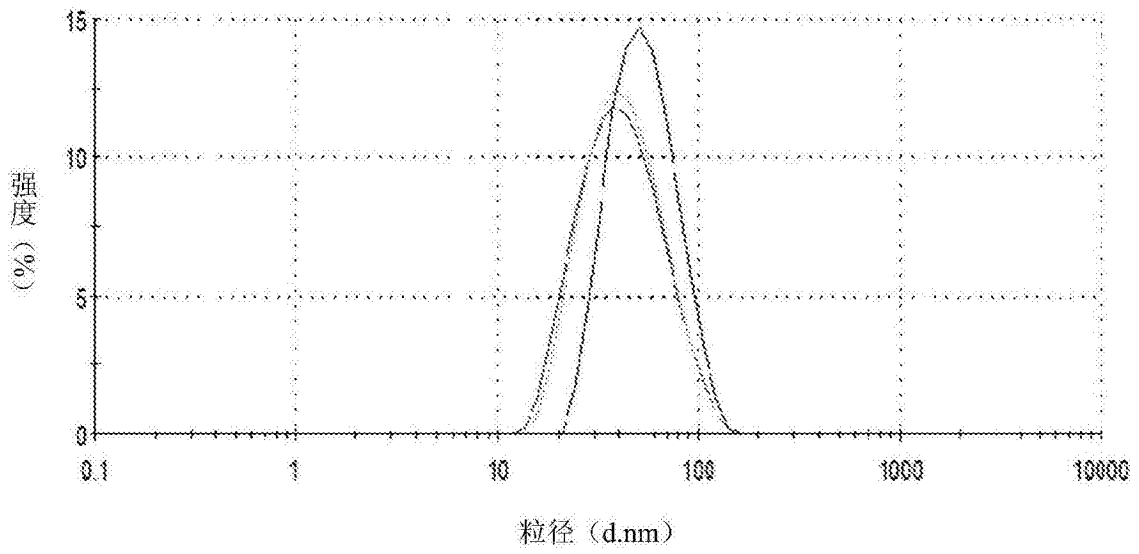


图6