(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117547510 A
(43)申请公布日 2024.02.13

(21)申请号 202311653974.5
(22)申请日 2023.12.04
(71)申请人 南京羚诺生物医药技术研究院有限公司
地址 210000 江苏省南京市江宁区文芳路199号5幢4层A1(江宁高新园)
(72)发明人 孙浩 张瑾 向齐琦 苏晴 肖承涛 徐健峰
(74)专利代理机构 北京融智邦达知识产权代理事务所(普通合伙) 11885
专利代理师 吴强
(51)Int.Cl.
A61K 9/107(2006.01)
A61K 9/51(2006.01)
A61K 9/127(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 47/22(2006.01)
A61K 47/08(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 31/191(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种提高高活性药物制剂稳定性方法

(57)摘要

本发明公开了一种提高高活性药物制剂稳定性方法,涉及药物制造领域,该提高高活性药物制剂稳定性方法包括以下步骤:将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物;将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液,并配置生育三烯酚及虾青素;对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂;将乳剂灌装到载体,并根据药物的给药途径和剂量进行选择,完成高活性药物制剂的制备。本发明通过苏糖酸镁作为润滑剂减少局部药物浓度的差异,减少颗粒之间的摩擦,有助于避免在混合和制剂过程中的局部高温区域,从而减少可能导致药物降解的机会,提高了药物的稳定性,且借助于生育三烯酚及虾青素的抗氧化能力,提高药物的稳定性。

CN 117547510 A

1.一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,该提高高活性药物制剂稳定性方法包括以下步骤:

S1、将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物;

S2、将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液,并配置生育三烯酚及虾青素;

S3、对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂;

S4、将乳剂灌装到载体,并根据药物的给药途径和剂量进行选择,完成高活性药物制剂的制备。

2.根据权利要求1所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,所述将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物包括以下步骤:

S11、将苏糖酸镁的用量设定为高活性药物的5%-20%;

S12、对苏糖酸镁及高活性药物进行初步筛选,确保颗粒大小,并将苏糖酸镁及高活性药物放入混合机中,同时设置混合时间和转速,确保混合均匀;

S13、使混合机中保持真空状态,减少空气阻力,同时集成颗粒分布检测系统,实时监测颗粒大小和分布,根据检测结果调整混合参数,实时反馈和控制混合过程;

S14、采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数。

3.根据权利要求2所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,所述采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

S141、采集苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并对采集的混合物进行标识;

S142、对采集的混合物进行物理性质检测、化学性质检测、湿度检测及微生物检测;

S143、根据检验结果调整混合参数。

4.根据权利要求3所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,所述根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

S1431、若混合物颗粒大小分布和形状异常以及药物含量不均匀,则提高混合的时间;

S1432、若混合物湿度超过了合格品的范围,则在混合过程中增加通风时间;

S1433、若混合物中微生物超标,则对原材料进行无菌处理。

5.根据权利要求4所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,所述将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液包括以下步骤:

S21、预先配置有机化合物作为原料,并准备催化剂;

S22、将有机化合物及催化剂放入反应器中混合,并施加温度及压力,同时控制反应的时间;

S23、采用分离技术分离反应产物,并去除未反应的原料及其它杂质,得到油性油液,同时通过提纯技术,提高油性溶液的纯度;

S24、将混合物与油性溶液进行混合,得到油性混合溶液。

6.根据权利要求5所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,其特征在于,所述对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂包括以下步骤:

S31、预先配置好乳化剂,并将乳化剂溶解至介质中,且将溶解后的乳化剂逐渐添加至油性混合溶液中,同时持续搅拌以促使油性混合溶液和乳化剂充分混合,并形成油滴悬浮

在水相中；

S32、逐渐向油性混合溶液中加入含有生育三烯酚及虾青素的水性溶液，同时继续搅拌，形成油包水型的乳液结构；

S33、实时监测乳化过程，确保形成的乳液颗粒分布均匀。

7.根据权利要求6所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法，其特征在于，所述实时监测乳化过程，确保形成的乳液颗粒分布均匀包括以下步骤：

S331、预先配置好调整剂，并使用pH计测定乳液的初始pH值；

S332、逐渐添加调整剂到乳液中，持续搅拌并测定pH值，且在每次添加调整剂后，等待预先设定的时间，确保乳液在调整剂的影响下达到平衡；

S333、在调整的过程中实时监测pH值，在达到所需的pH值后，进行最终的pH测定，同时记录调整剂的种类、用量以及调整的时间，建立工艺的记录和可追溯性。

8.根据权利要求1所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法，其特征在于，所述将乳剂灌装到载体之前包括以下步骤：

预先制备改进的酰胺类化合物；

将乳剂与改进的酰胺类化合物按预先设定的比例混合，得到高活性药物组合物。

9.根据权利要求8所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法，其特征在于，所述预先制备改进的酰胺类化合物包括以下步骤：

获取酰胺类化合物及生物降解基团；

在酰胺类化合物中引入生物降解基团，得到改进的酰胺类化合物，且使改进的酰胺类化合物在体内或体外能够被相应的酶或微生物快速分解。

10.根据权利要求9所述的一种提高高活性药物制剂稳定性方法，其特征在于，所述将乳剂灌装到载体包括以下步骤：

选择生物可降解材料作为载体的材料，并选择纳米颗粒作为载体的形式；

添加助剂并改变载体的性质，且采用包裹技术将高活性药物组合物包裹在载体中，同时制备脂质体，并将脂质体涂覆在载体上；

其中，所述添加助剂并改变载体的性质时，选择紫外线吸收剂，并将紫外线吸收剂与载体进行混合。

一种提高高活性药物制剂稳定性方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制造领域,具体来说,涉及一种提高高活性药物制剂稳定性方法。

背景技术

[0002] 在药物研发领域,高活性药物的制备与稳定性是关键挑战之一。高活性药物通常指那些在极小的剂量下即可产生强效疗效的药物,如生物技术制备的蛋白质药物或基因治疗药物。然而,这些药物由于其本身的特殊性质,如易降解、易氧化、易受光等,导致其在制剂和贮存过程中易失活,从而影响药物的疗效和稳定性。

[0003] 传统的提高药物稳定性的方法包括添加防腐剂、采用惰性气氛、改进包装材料等,但对于高活性药物来说,这些方法可能存在一些局限性。因此,需要寻找一种更有效的方法来提高高活性药物制剂的稳定性。

[0004] 例如中国专利201611084054.6公开了一种提高比伐卢定药物稳定性的方法,其包括采用超低温冷冻干燥提高产品溶解速度,降低产品水分含量,提高产品稳定性,提高了产品的均一性,降低了用药风险。但是上述方法还存在以下不足:现有的提高药物稳定性的方法为超低温冷冻干燥技术,药物在环境中的稳定性受到周围氧气的影响,而现有技术缺少通过提高药物抗氧化能力而提高药物稳定性的措施。

[0005] 针对相关技术中的问题,目前尚未提出有效的解决方案。

发明内容

[0006] 针对相关技术中的问题,本发明提出一种提高高活性药物制剂稳定性方法,以克服现有相关技术所存在的上述技术问题。

[0007] 为此,本发明采用的具体技术方案如下:

[0008] 一种提高高活性药物制剂稳定性方法,该提高高活性药物制剂稳定性方法包括以下步骤:

[0009] S1、将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物。

[0010] S2、将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液,并配置生育三烯酚及虾青素。

[0011] S3、对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂。

[0012] S4、将乳剂灌装到载体,并根据药物的给药途径和剂量进行选择,完成高活性药物制剂的制备。

[0013] 进一步的,将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物包括以下步骤:

[0014] S11、将苏糖酸镁的用量设定为高活性药物的5%-20%;

[0015] S12、对苏糖酸镁及高活性药物进行初步筛选,确保颗粒大小,并将苏糖酸镁及高活性药物放入混合机中,同时设置混合时间和转速,确保混合均匀;

[0016] S13、使混合机中保持真空状态,减少空气阻力,同时集成颗粒分布检测系统,实时

监测颗粒大小和分布,根据检测结果调整混合参数,实时反馈和控制混合过程;

[0017] S14、采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数。

[0018] 进一步的,采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

[0019] S141、采集苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并对采集的混合物进行标识;

[0020] S142、对采集的混合物进行物理性质检测、化学性质检测、湿度检测及微生物检测;

[0021] S143、根据检验结果调整混合参数。

[0022] 进一步的,根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

[0023] S1431、若混合物颗粒大小分布和形状异常以及药物含量不均匀,则提高混合的时间;

[0024] S1432、若混合物湿度超过了合格品的范围,则在混合过程中增加通风时间;

[0025] S1433、若混合物中微生物超标,则对原材料进行无菌处理。

[0026] 进一步的,将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液包括以下步骤:

[0027] S21、预先配置有机化合物作为原料,并准备催化剂;

[0028] S22、将有机化合物及催化剂放入反应器中混合,并施加温度及压力,同时控制反应的时间;

[0029] S23、采用分离技术分离反应产物,并去除未反应的原料及其它杂质,得到油性油液,同时通过提纯技术,提高油性溶液的纯度;

[0030] S24、将混合物与油性溶液进行混合,得到油性混合溶液。

[0031] 进一步的,对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂包括以下步骤:

[0032] S31、预先配置好乳化剂,并将乳化剂溶解至介质中,且将溶解后的乳化剂逐渐添加至油性混合溶液中,同时持续搅拌以促使油性混合溶液和乳化剂充分混合,并形成油滴悬浮在水相中;

[0033] S32、逐渐向油性混合溶液中加入含有生育三烯酚及虾青素的水性溶液,同时继续搅拌,形成油包水型的乳液结构;

[0034] S33、实时监测乳化过程,确保形成的乳液颗粒分布均匀。

[0035] 进一步的,实时监测乳化过程,确保形成的乳液颗粒分布均匀包括以下步骤:

[0036] S331、预先配置好调整剂,并使用pH计测定乳液的初始pH值;

[0037] S332、逐渐添加调整剂到乳液中,持续搅拌并测定pH值,且在每次添加调整剂后,等待预先设定的时间,确保乳液在调整剂的影响下达到平衡;

[0038] S333、在调整的过程中实时监测pH值,在达到所需的pH值后,进行最终的pH测定,同时记录调整剂的种类、用量以及调整的时间,建立工艺的记录和可追溯性。

[0039] 进一步的,将乳剂灌装到载体之前包括以下步骤:

[0040] 预先制备改进的酰胺类化合物;

[0041] 将乳剂与改进的酰胺类化合物按预先设定的比例混合,得到高活性药物组合物。

[0042] 进一步的,预先制备改进的酰胺类化合物包括以下步骤:

[0043] 获取酰胺类化合物及生物降解基团；

[0044] 在酰胺类化合物中引入生物降解基团，得到改进的酰胺类化合物，且使改进的酰胺类化合物在体内或体外能够被相应的酶或微生物快速分解。

[0045] 进一步的，将乳剂灌装到载体包括以下步骤：

[0046] 选择生物可降解材料作为载体的材料，并选择纳米颗粒作为载体的形式；

[0047] 添加助剂并改变载体的性质，且采用包裹技术将高活性药物组合物包裹在载体中，同时制备脂质体，并将脂质体涂覆在载体上；

[0048] 其中，所述添加助剂并改变载体的性质时，选择紫外线吸收剂，并将紫外线吸收剂与载体进行混合。

[0049] 本发明的有益效果为：

[0050] (1)本发明提供的一种提高高活性药物制剂稳定性方法，通过高活性药物与苏糖酸镁按照一定的比例进行混合，苏糖酸镁作为润滑剂减少局部药物浓度的差异，减少颗粒之间的摩擦，有助于避免在混合和制剂过程中的局部高温区域，从而减少可能导致药物降解的机会，提高了药物的稳定性，且苏糖酸镁作为营养补剂，可以突破血脑屏障，促进认知功能，减轻焦虑和抑郁症状，促进肌肉恢复。

[0051] (2)本发明通过油包水型的乳剂能够改善药物的溶解度，有助于提高药物的生物利用度，使其更容易被吸收，且乳化的油相可以提供对药物的保护作用，降低其在制剂中的分解和降解的风险。同时在向油性混合溶液中加入含有生育三烯酚及虾青素的水性溶液，借助于生育三烯酚及虾青素的抗氧化能力，提高药物的稳定性，且生育三烯酚及虾青素作为营养补剂，有利于提高患者的身体健康。

[0052] (3)本发明对药物的载体进行了缓释型处理，使得药物能够在人体内提高作用时间，同时复配了改进的酰胺类化合物，降低了对人体肝脏、肾脏的负担，且具备降糖的作用，在当今高血糖、糖尿病高发的背景下，具有更加开阔的市场空间。

附图说明

[0053] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0054] 图1是根据本发明实施例的一种提高高活性药物制剂稳定性方法的流程图。

具体实施方式

[0055] 为进一步说明各实施例，本发明提供有附图，这些附图为本发明揭露内容的一部分，其主要用以说明实施例，并可配合说明书的相关描述来解释实施例的运作原理，配合参考这些内容，本领域普通技术人员应能理解其他可能的实施方式以及本发明的优点，图中的组件并未按比例绘制，而类似的组件符号通常用来表示类似的组件。

[0056] 根据本发明的实施例，提供了一种提高高活性药物制剂稳定性方法。

[0057] 现结合附图和具体实施方式对本发明进一步说明，如图1所示，根据本发明实施例的提高高活性药物制剂稳定性方法，该提高高活性药物制剂稳定性方法包括以下步骤：

[0058] S1、将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物;

[0059] 在进一步的实施例中,将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合,得到混合物包括以下步骤:

[0060] S11、将苏糖酸镁的用量设定为高活性药物的5%-20%;

[0061] S12、对苏糖酸镁及高活性药物进行初步筛选,确保颗粒大小,并将苏糖酸镁及高活性药物放入混合机中,如滚筒混合或V型混合器,同时设置混合时间和转速,确保混合均匀;

[0062] S13、使混合机中保持真空状态,减少空气阻力,同时集成颗粒分布检测系统,实时监测颗粒大小和分布,根据检测结果调整混合参数,实时反馈和控制混合过程;

[0063] S14、采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数。

[0064] 在进一步的实施例中,采样并检验苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

[0065] S141、采集苏糖酸镁及高活性药物混合后得到的混合物,并对采集的混合物进行标识,包括采样时间、位置以及其他相关信息,以便追溯和记录;

[0066] S142、对采集的混合物进行物理性质检测、化学性质检测、湿度检测及微生物检测;

[0067] S143、根据检验结果调整混合参数。

[0068] 在进一步的实施例中,根据检验结果调整混合参数包括以下步骤:

[0069] S1431、若混合物颗粒大小分布和形状异常以及药物含量不均匀,则提高混合的时间;

[0070] S1432、若混合物湿度超过了合格品的范围,则在混合过程中增加通风时间;

[0071] S1433、若混合物中微生物超标,则对原材料(即高活性药物与苏糖酸镁等)进行无菌处理。

[0072] S2、将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液,并配置生育三烯酚及虾青素。

[0073] 在进一步的实施例中,将混合物加入到油性溶液中,得到油性混合溶液包括以下步骤:

[0074] S21、预先配置有机化合物作为原料,并准备催化剂;

[0075] S22、将有机化合物及催化剂放入反应器中混合,并施加温度及压力,同时控制反应的时间;

[0076] S23、采用分离技术分离反应产物,并去除未反应的原料及其它杂质,得到油性油液,同时通过提纯技术,提高油性溶液的纯度;

[0077] S24、将混合物与油性溶液进行混合,得到油性混合溶液。

[0078] S3、对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂。

[0079] 在进一步的实施例中,对油性混合溶液进行乳化,形成油包水型的乳剂包括以下步骤:

[0080] S31、预先配置好乳化剂,并将乳化剂溶解至介质中,且将溶解后的乳化剂逐渐添加至油性混合溶液中,同时持续搅拌以促使油性混合溶液和乳化剂充分混合,并形成微小

的油滴悬浮在水相中；

[0081] S32、逐渐向油性混合溶液中加入含有生育三烯酚及虾青素的水性溶液，同时继续搅拌，形成油包水型的乳液结构；

[0082] S33、实时监测乳化过程，确保形成的乳液颗粒分布均匀。

[0083] 在进一步的实施例中，实时监测乳化过程，确保形成的乳液颗粒分布均匀包括以下步骤：

[0084] S331、预先配置好调整剂，并使用pH计测定乳液的初始pH值；

[0085] S332、逐渐添加调整剂到乳液中，持续搅拌并测定pH值，且在每次添加调整剂后，等待预先设定的时间，确保乳液在调整剂的影响下达到平衡；

[0086] S333、在调整的过程中实时监测pH值，在达到所需的pH值后，进行最终的pH测定，同时记录调整剂的种类、用量以及调整的时间，建立工艺的记录和可追溯性。

[0087] S4、将乳剂灌装到载体，并根据药物的给药途径和剂量进行选择，完成高活性药物制剂的制备。

[0088] 在进一步的实施例中，将乳剂灌装到载体之前包括以下步骤：

[0089] 预先制备改进的酰胺类化合物；

[0090] 将乳剂与改进的酰胺类化合物按预先设定的比例混合，得到高活性药物组合物。

[0091] 在进一步的实施例中，预先制备改进的酰胺类化合物包括以下步骤：

[0092] 获取酰胺类化合物及生物降解基团；

[0093] 在酰胺类化合物中引入生物降解基团，得到改进的酰胺类化合物，且使改进的酰胺类化合物在体内或体外能够被相应的酶或微生物快速分解，从而降低其毒性，提高其安全性，例如，将酰胺基团的氮原子上的氢原子替换为酯基，可以使其在体内被酯酶水解，从而降低其对肝脏和肾脏的损伤。

[0094] 在进一步的实施例中，将乳剂灌装到载体包括以下步骤：

[0095] 选择生物可降解材料作为载体的材料，并选择纳米颗粒作为载体的形式；

[0096] 添加助剂并改变载体的性质，且采用包裹技术将高活性药物组合物包裹在载体中，同时制备脂质体，并将脂质体涂覆在载体上。

[0097] 其中，所述添加助剂并改变载体的性质时，选择紫外线吸收剂，并将紫外线吸收剂与载体进行混合。

[0098] 此外，从市面上购买三种高活性药物的样品，并与本发明制造的高活性药物的在空气中单位时间后稳定性及抗氧化能力，以及每小时缓释能力进行测定比较，具体见表1所示。

[0099] 表1药品稳定性、抗氧化能力及缓释能力

[0100]

	稳定性(%)	抗氧化能力(AOI)	缓释能力(%)
样品一	92	83	20
样品二	93	142	19
样品三	91	85	19
本发明制造药物	93	956	16

[0101] 通过表1可以得出，本发明制造的高活性药品在与市面上的产品在稳定性相当的情况下，抗氧化能力明显提升，通过抗氧化作用减少人体内的自由基，有助于延缓衰老，有

利于提升人体的健康水平,同时在缓释能力上为每小时释放16%的药物量,缓释的药量比较合理。

[0102] 综上所述,本发明提供的一种提高高活性药物制剂稳定性方法,通过高活性药物与苏糖酸镁按照一定的比例进行混合,苏糖酸镁作为润滑剂减少局部药物浓度的差异,减少颗粒之间的摩擦,有助于避免在混合和制剂过程中的局部高温区域,从而减少可能导致药物降解的机会,提高了药物的稳定性,且苏糖酸镁作为营养补剂,可以突破血脑屏障,促进认知功能,减轻焦虑和抑郁症状,促进肌肉恢复。本发明通过油包水型的乳剂能够改善药物的溶解度,有助于提高药物的生物利用度,使其更容易被吸收,且乳化的油相可以提供对药物的保护作用,降低其在制剂中的分解和降解的风险。同时在向油性混合溶液中加入含有生育三烯酚及虾青素的水性溶液,借助于生育三烯酚及虾青素的抗氧化能力,提高药物的稳定性,且生育三烯酚及虾青素作为营养补剂,有利于提高患者的身体健康。本发明对药物的载体进行了缓释型处理,使得药物能够在人体内提高作用时间,同时复配了改进的酰胺类化合物,降低了对人体肝脏、肾脏的负担,且具备降糖的作用,在当今高血糖、糖尿病高发的背景下,具有更加开阔的市场空间。

[0103] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

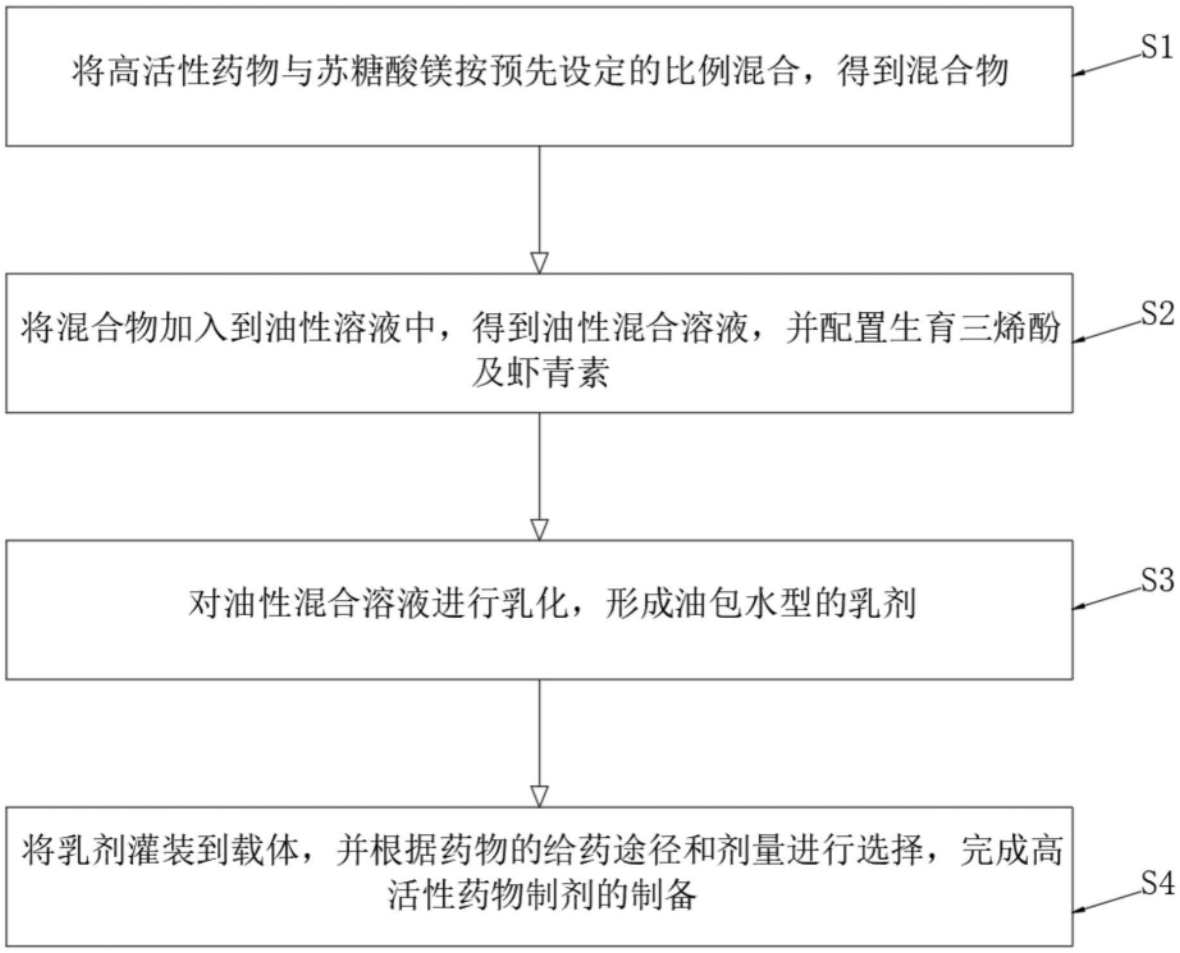

将高活性药物与苏糖酸镁按预先设定的比例混合，得到混合物
S1
将混合物加入到油性溶液中，得到油性混合溶液，并配置生育三烯酚及虾青素
S2
对油性混合溶液进行乳化，形成油包水型的乳剂
S3
将乳剂灌装到载体，并根据药物的给药途径和剂量进行选择，完成高活性药物制剂的制备
S4

图1