

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99816078.4

[51] Int. Cl.

*A61K 9/50 (2006.01)*

*A61K 9/51 (2006.01)*

*A61P 3/02 (2006.01)*

*A61P 31/00 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100346775C

[22] 申请日 1999.12.7 [21] 申请号 99816078.4

[30] 优先权

[32] 1998.12.8 [33] DE [31] 19856432.5

[86] 国际申请 PCT/EP1999/009545 1999.12.7

[87] 国际公布 WO2000/033820 德 2000.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.7

[73] 专利权人 BASF 公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 R·赫格 H·奥维特

J·布雷滕巴赫 H·波恩

[56] 参考文献

DE3742473A1 1988.7.28

US5133908A 1992.7.28

WO9505165A1 1995.2.23

WO9325221A1 1993.12.23

WO9814174A 1998.4.9

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 姜建成

权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图 1 页

[54] 发明名称

纳米颗粒核芯-壳系统及其在药物和化妆品制剂中的应用

[57] 摘要

药物和化妆品活性物质的纳米颗粒制剂，所述纳米颗粒制剂具有核芯-壳结构，其中活性成分以 X-射线非晶形式与聚合物基质一起存在，并且壳由稳定包衣基质组成。

1. 一种生产具有核芯/壳结构的药物或化妆品活性成分的纳米颗粒制剂的方法,其中 X-射线非晶型活性成分与丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸的共聚物存在于核芯中,并且壳由稳定包衣基质组成,所述的稳定包衣基质由明胶、酪蛋白或酪蛋白酸钠组成,其中活性成分在 25℃ 在水中的溶解度低于 10mg/ml。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述核芯/壳结构具有 0.05 - 0.9  $\mu\text{m}$  的平均粒径。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述的纳米颗粒制剂是制剂的水溶液。

4. 权利要求 1 的方法,该方法包含制备活性成分在能与水达到至少 10% 重量混溶的有机溶剂中的溶液,将该溶液与核芯聚合物或者核芯聚合物在有机溶剂中的溶液混合,将所得混合物与包衣聚合物的水溶液接触。

5. 权利要求 4 的方法,其中在将活性成分溶液与核芯聚合物溶液混合时发生核芯颗粒沉淀。

## 纳米颗粒核芯-壳系统及其在药物和化妆品制剂中的应用

本发明涉及药物活性成分的纳米颗粒制剂，所述纳米颗粒制剂具有核芯/壳结构，其中活性成分以 X-射线非晶形式与至少一种聚合物一起存在于核芯中，并且壳由聚合包衣基质组成。

EP-A 425892 公开了一种改善具有肽键的药物活性成分的生物利用度的方法，其中是将活性成分在水可溶混有机溶剂中的溶液与水胶体迅速混合，这样活性成分以胶体形式沉淀出来。

EP-A 276735 描述了活性成分颗粒，所述颗粒包封在保护胶体中，并且在颗粒内活性成分分散在油相中。然而，在油相中经常会产生相容性问题。

EP-A-0169 公开了低水溶性物质的颗粒药物制剂，所述制剂是通过向活性成分的溶液中加入沉淀溶液后形成沉淀而获得的。

WO 93/10767 描述了肽类药物的口服给药剂型，其中在该剂型中，药物掺合到明胶基质中，形成的胶体颗粒具有中性电荷。然而，这种剂型的缺点是其易于絮凝。

EP-A 0605497 描述了其中活性成分稳定在脂质基质中的纳米颗粒。然而，脂质基质在剪切力下是不稳定的，从而可能在进一步加工中产生问题。

DE-A 4440337 描述了用表面活性剂稳定的纳米悬浮剂的制备。然而，在某些情况下，高的表面活性剂浓度在生理上是不可接受的。

US 5145684 和 US 5399363 描述了通过特别研磨加工来制备晶态纳米颗粒。然而，晶态纳米颗粒的生物利用度通常较差，并且它们还会产生由于一些活性成分的多晶形而带来的问题。

US 4826689 描述了一种沉淀方法，其中获得了没有进一步加入或仅加入少量表面活性剂就得到稳定的非晶形球形颗粒。这种系统的剪切稳定性和灭菌可能性都较小。

EP-A 275796 描述了胶体可分散系统的制备，其中所述系统具有粒径低于 500 nm 的球形颗粒，该颗粒具有基质结构，但不是核芯/壳结构。

WO 97/14407 描述了通过膨胀从在两亲物存在下的压缩气体、液

体或超临界流体中的溶剂中制备纳米颗粒。

DE 3742473C2 描述了环孢素固体颗粒与维持该颗粒分散度的稳定剂的水溶胶。在这些水溶胶中，颗粒粒径在胶体粒径范围内。该文献指出，所述水溶胶颗粒由活性成分物料组成。

然而，这些水溶胶的缺点是，水溶胶颗粒的粒径随着时间的延长显著增加。当水溶胶的分散相含有活性成分溶剂时，这种现象尤其明显。当制备水溶胶颗粒时，必须使用这种活性成分溶剂，并且然后必须将其尽可能快地除去。

水溶胶颗粒的生长是由于所谓奥斯特瓦尔德熟化，在这种熟化作用下，活性成分分子经由分散相从小水溶胶颗粒转移到大水溶胶颗粒上。这就意味着较小颗粒缓慢溶解，而较大颗粒缓慢生长。因为活性成分环孢素即使在不含溶剂的水中也会有轻微的残余溶解，所以即使在这种情况下也不能阻止水溶胶颗粒生长。

由于纳米颗粒系统的稳定性，活性成分以稳定的非晶形式存在，并且在大量药物剂型中有着广泛应用，但是仍然有改进空间。

本发明的目的是发现改进的含有活性成分的纳米颗粒制剂。

我们已经发现，本发明的目的可通过提供下述制剂而得以实现：药物活性成分的纳米颗粒制剂，所述纳米颗粒制剂具有核芯/壳结构，其中活性成分以在聚合物基质中的 X-射线非晶形式存在于核芯中，并且壳由具有保护胶体特性的聚合物的稳定包衣基质组成。

在所述核芯中优选具有至少两个单独相，一个相由活性成分的不连续 X-射线非晶形颗粒组成，另一个相是活性成分在一种或多种聚合物中的分子分散体。核芯聚合物与活性成分的用量的比例基本上决定了核芯是一个相还是两个相。

决定性因素是，当活性成分颗粒的粒径下降时，作用在物质上使其溶解的力会增加。这导致饱和溶解度增加。依据 Noyes-Whitney，饱和溶解度增加会导致溶解速度提高。另一因素是生物活性物质以能量不稳定的、亚稳状态存在于本发明制剂中。如果纳米颗粒不够稳定，在有些情况下可导致自发结晶，并且活性成分从稳定形式沉淀出来。

因此，除了稳定的壳结构之外，还要找到能经得起操作，例如混合到霜剂或膏剂内、在化妆品制剂中均化、以及灭菌期间的压力和剪

切应力的溶液。

令人惊奇的是，本发明胶体活性成分制剂的水溶胶颗粒生长比基本上仅由在胶体颗粒核芯中的活性成分物料组成的已知活性成分制剂明显降低。在溶解活性成分的溶剂存在下制备含水水溶胶 1 小时后，颗粒生长因数为 4 - 小于 10。对于不含任何溶解活性成分的溶剂的含水水溶胶，颗粒生长降低因数为 1.5 - 5。

存在于本发明活性成分制剂中的胶体颗粒具有包封颗粒核芯的聚合物包衣。该聚合物包衣的作用是将颗粒稳定在其胶体状态以防止多相颗粒生长（聚集、絮凝等）。

此外，存在于本发明活性成分制剂中的胶体颗粒具有活性成分与聚合物的核芯。在所述核芯内部的活性成分是以 X-射线非晶形式存在。在本发明活性成分制剂中，基本上没有任何可检测到的（X-射线衍射）结晶活性成分部分。特别是，在颗粒内部的聚合物有助于将活性成分保持在其非结晶状态和稳定关于均相颗粒生长（奥斯特瓦尔德熟化）的胶体结构。

对于本发明壳的包衣基质，合适的聚合稳定剂是可膨胀的保护胶体剂例如牛、猪或鱼明胶、淀粉、糊精、果胶、阿拉伯胶、木素磺酸盐、脱乙酰壳多糖、聚苯乙烯磺酸酯、藻酸盐、酪蛋白、酪蛋白酸盐、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、奶粉、葡聚糖、全奶、脱脂奶或这些保护胶体剂的混合物。基于下述单体的均聚物和共聚物也是合适的：氧化乙烯、氧化丙烯、丙烯酸、马来酸酐、乳酸、N-乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、 $\alpha$ -天冬氨酸和 $\beta$ -天冬氨酸。特别优选使用一种上述类型明胶，尤其是用酸或碱降解的、Bloom 数为 0 - 250 的明胶。非常特别优选明胶 A100、A200、B100 和 B200，以及用酶降解的、Bloom 数为 0、分子量为 15000 - 25000 D 的低分子量明胶，例如 Collagel A 和 Gelitasol P（Stoess, Eberbach 供给），以及这些类型明胶的混合物。

本发明制剂还含有低分子量表面活性化合物。特别合适的是两亲型化合物或这类化合物的混合物。原则上讲，HLB 为 5 - 20 的所有表面活性剂都是合适的。合适的表面活性物质的实例有：长链脂肪酸与抗坏血酸的酯，脂肪酸的一甘油酯和二甘油酯及其乙氧基化产物，一脂肪酸甘油酯与乙酸、柠檬酸、乳酸或二乙酰基酒石酸的酯，聚甘油

脂肪酸酯例如三甘油一硬脂酸酯，脱水山梨醇脂肪酸酯，丙二醇脂肪酸酯，2-(2'-硬脂酰基乳酰基)乳酸盐和卵磷脂。特别优选使用棕榈酸抗坏血酸酯。

原则上讲，存在于本发明活性成分制剂颗粒的核芯中的合适聚合组分可以是在 0-240℃ 温度下、在 1-100 巴压力下、在 0-14 的 pH 或最高达 10 mol/l 的离子强度下不溶于或仅部分溶于水或水溶液或水/溶剂混合物中的所有聚合物。

在这一点上，不溶于或仅部分溶于是表示聚合物在水或水与有机溶剂的混合物中的第二维里系数为低于 0 的值（参见 M.D. Lechner, "Makromolekulare Chemie", Birkhäuser Verlag, Basle, pp. 170-175）。第二维里系数能提供聚合物在溶剂（混合物）中的行为信息，其可通过实验测定，例如通过光散射测定或通过确定渗透压来测定。该系数的单位是  $(\text{mol}^{-1})/\text{g}^2$ 。

可以使用一种或多种聚合物。所用聚合物的分子量为 1000-10000000 g/mol、优选为 1000-1000000 g/mol。所有适用于药物和化妆品的聚合物原则上都是合适的。

特别适用的聚合物是溶于水可混溶有机溶剂、但是在 0-240℃ 不溶于或仅部分溶于水或水溶液或水/溶剂混合物的聚合物。可提及下述聚合物以举例说明，但是并不限于这些聚合物：

聚(乙烯基醚)例如聚(苜氧基乙烯)，聚(乙烯醇缩醛)，聚(乙烯基酮)，聚(烯丙醇)，聚(乙烯基酯)例如聚(乙酸乙烯酯)，聚(四氢呋喃)，聚(戊二醛)，聚(碳酸酯)，聚(酯)，聚(硅氧烷)，D, L-聚(丙交酯)，聚(丙交酯)，聚(乙交酯)，聚(D, L-丙交酯-共聚-乙交酯)，聚(酰胺)，聚(喉嗪)，聚(酸酐)例如聚(异丁烯酸酐)，古塔胶，纤维素醚例如甲基纤维素（取代度为 3-10%）、乙基纤维素、丁基纤维素，纤维素酯例如乙酸纤维素，或淀粉。特别是上述聚合物的单体的共聚物和嵌段共聚物。此外还有聚酯与羟基羧酸以及直链和星形聚乙二醇的共聚物以及嵌段共聚物，例如 D, L-聚(丙交酯)与聚乙二醇或聚(乙交酯)的 AB 和 ABA 嵌段共聚物。

特别合适的是在 0-240℃ 在水或水溶液或水/溶剂混合物中有溶混性上限和/或下限的聚合物，即可通过增加或降低温度将这些聚合物从相应的溶液中沉淀出来。可提及下述聚合物以举例说明，但是并

不限于这些聚合物:

聚(丙烯酸酰胺)、聚(异丁烯酰胺), 例如聚(N-异丙基丙烯酸酰胺)、聚(N,N-二甲基丙烯酸酰胺)、聚(N-(1,1-二甲基-3-氧代丁基)丙烯酸酰胺), 聚(甲氧基乙烯), 聚(乙烯醇), 乙酰化聚(乙烯醇), 聚(氧化乙烯), 纤维素醚例如甲基纤维素(取代度为20-40%)、异丙基纤维素, 纤维素酯, 淀粉, 改性淀粉例如甲基醚淀粉, 阿拉伯胶, 和上述化合物的单体的共聚物或嵌段共聚物。特别是基于氧化乙烯与氧化丙烯的AB或ABA嵌段共聚物, 例如泊咯沙姆如泊咯沙姆188和泊咯沙姆407。

可通过在0-240℃改变pH或离子强度而从其在水或水溶液或水/溶剂混合物内的相应溶液中沉淀出来的聚合物也是特别合适的。可提及下述聚合物以举例说明, 但是并不限于这些聚合物:

藻酸盐, 脱乙酰壳多糖, 壳多糖, 虫胶, 聚电解质, 具有仲氨基、叔氨基或季氨基的聚(丙烯酸)、聚(异丁烯酸)、聚(异丁烯酸酯), 特别是基于不同丙烯酸酯、异丁烯酸酯、异丁烯酸、丙烯酸的共聚物或嵌段共聚物, 例如异丁烯酸/异丁烯酸酯共聚物(MA/MAE比例为1:1或1:2), 或重量比为1:1的异丁烯酸二甲基氨基乙酯与异丁烯酸酯的共聚物(Eudragit®型)。

依据本发明选择各组分的量, 以使得本发明制剂含有0.1-70%重量、优选1-40%重量的活性成分, 1-80%重量、优选10-60%重量的一种或多种聚合稳定剂(包衣聚合物), 0.01-50%重量、优选0.1-30%重量的一种或多种核芯聚合物, 和0-50%重量、优选0.5-10%重量的一种或多种低分子量稳定剂。所述重量百分比数据是按干粉计的。

此外, 本发明制剂还可以含有抗氧化剂和/或防腐剂以保护活性成分。合适的抗氧化剂或防腐剂的实例有 $\alpha$ -生育酚、叔丁基羟基甲苯、叔丁基羟基茴香醚、卵磷脂、乙氧喹、羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、苯甲酸钠、或棕榈酸抗坏血酸酯。抗氧化剂或防腐剂的含量可以为占制剂总重量的0-10%。

本发明制剂还可以含有增塑剂以提高终产品的稳定性。合适的增塑剂的实例有糖或糖醇, 例如蔗糖、葡萄糖、乳糖、转化糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇或甘油。优选使用乳糖作为增塑剂。增塑剂的含量可

以为 0-50% 重量。

其它药物辅料例如粘合剂、崩解剂、矫味剂、维生素、着色剂、润湿剂、影响 pH 的添加剂（参见 H. Sucker 等人, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978）可同样经由有机溶剂或水相加到本发明制剂中。

为了实施本发明方法，首先在合适的溶剂中制备活性成分的溶液，此处所述的溶液是指分子分散真溶液或溶化乳液。根据活性成分，可采用 0-250℃ 和最高达 100 巴的压力。合适的溶剂是挥发性、热稳定性、且仅含碳、氢、氧、氮和硫的水可混溶有机溶剂。方便起见，它们能与水达到至少 10% 重量的混溶，并且具有低于 200℃ 的沸点和/或具有少于 10 个碳原子。合适的醇、酯、酮、醚和缩醛是优选的。非常特别优选使用乙醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丁酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮、1,2-丙二醇、1-正丙基醚或 1,2-丁二醇 1-甲基醚。乙醇、异丙醇和丙酮是非常特别优选的。

在本发明方法的一个实施方案中，将活性成分在所选溶剂中的分子分散溶液与在活性成分制剂颗粒核芯中存在的聚合物制备在一起。该聚合物的特征是不溶于水，或者仅在特定温度、pH 或盐范围内部分溶于水。

以该方式制备的活性成分/聚合物溶液的浓度通常为 10-500 g 活性成分/1 kg 溶剂和 0.01-400 g 聚合物，并且聚合物/活性成分的重量比为 0.01:1-5:1。在本发明方法优选的实施方案中，将低分子量稳定剂直接加到活性成分/聚合物溶液中。

在此随后的方法步骤中，将活性成分/聚合物溶液与聚合包衣材料的水溶液混合。聚合包衣材料的浓度为 0.1-200 g/l、优选为 1-100 g/l。

在本发明方法的另一实施方案中，活性成分在所选溶剂中的分子分散溶液不与在活性成分制剂颗粒核芯中存在的聚合物制备在一起。以该方式制备的活性成分溶液的浓度一般为 10-500 g 活性成分/1 kg 溶剂。

在随后的方法步骤中，将该溶液与在本发明活性成分制剂颗粒核芯中存在的聚合物的分子水溶液混合。以该方式制备的聚合物溶液的浓度一般为 0.01-400 g 聚合物。选择欲混合的这两种溶液的温度、pH



值和盐浓度，以使得在将这两种溶液混合后，活性成分与聚合物变得不溶。在本发明方法优选的实施方案中，将低分子量稳定剂直接加到活性成分溶液中。

在此随后的步骤中，将活性成分/聚合物沉淀与聚合包衣材料的水溶液混合。聚合包衣材料的浓度为 0.1 - 200 g/l，优选 1 - 100 g/l。

为了使在混合操作中获得的颗粒的粒径最小，建议在环孢素溶液与包衣材料溶液的混合期间采用高机械能量输入。这样的能量输入可例如这样进行：在合适装置中剧烈搅拌或振摇，或者将在压缩喷射器中的这两种组分喷雾到混合室内以实现剧烈混合。

混合操作可分批进行，或者优选连续进行。混合操作可获得沉淀。然后通过本身已知方法将所得悬浮液或者胶体转化成干燥粉末，例如采用喷雾干燥、冷冻干燥、或流化床干燥。

当实施本发明方法时，在具体情况下选择的关于不同水/有机溶剂系统、pH 值、温度或离子强度的条件可由本领域技术人员通过借助于第二维里系数对适当聚合物进行一些简单测试来确定。

然后可将最初分散体进行本领域技术人员已知的干燥操作。

因此，制备完成后，可将本发明纳米颗粒系统干燥，例如通过喷雾干燥或冷冻干燥进行干燥，之后将其以实际上相同的粒径分布再分散。这对于其中制剂必须尽可能长地贮存、暴露于极端条件下例如热或冷的条件下，或者从水载体转移到其它作为溶剂的载体中的所有应用有很大优点。这意味着本发明制剂不再受缚于制备它们所用的溶剂。

在将本发明纳米颗粒冷冻干燥时，可加入低温保护剂例如海藻糖或聚乙烯吡咯烷酮类。

因此，依据本发明可获得不丧失其在最初分散体中获得的性质的干燥粉末。这意味着活性成分的非晶形性质和核芯/壳结构仍得以保持。本发明的另一特征是，当再溶解时，这些分散体具有与其最初分散体相同的粒径分布，差异为 20%，优选 < 15%。

本发明纳米颗粒分散体的界面张力为 20 - 40 mN/m，优选为 10 - 30 nM/m。

核芯/壳结构的粒径为 0.1 - 2  $\mu\text{m}$ ，优选为 0.05 - 0.9  $\mu\text{m}$ 。

本发明低溶解性活性成分在 25℃ 在水中的溶解度优选低于 10 mg/ml。

合适的活性成分的实例有：

- 止痛剂/抗风湿剂，例如可待因、双氯芬酸、芬太尼、氢吗啡酮、布洛芬、吲哚美辛、左旋美沙酮、吗啡、萘普生、哌肟米特、吡罗昔康、曲马多；
- 抗变态反应药，例如阿司咪唑、二甲茛啶、多西拉敏、氯雷他定、氯苯甲嗪、非尼拉敏、特非那定；
- 抗生素/化疗剂，例如红霉素、新霉素 B、夫西地酸、利福平、四环素、氨基硫脲、短杆菌素；
- 抗癫痫剂，例如卡马西平、氯硝西洋、甲琥胺、苯妥英、丙戊酸；
- 抗真菌剂，例如克霉唑、氟康唑、依他康唑；
- 钙通道阻断剂，例如达罗地平、伊拉地平；
- 类皮质激素类，例如醛固酮、倍他米松、布地奈德、地塞米松、氟可龙、氟氢可的松、羟基可的松、甲基强的松龙、强的松龙；
- 安眠药/镇静剂  
苯并二氮杂革、环巴比妥、甲喹酮、苯巴比妥；
- 免疫抑制剂  
硫唑嘌呤、环孢菌素；
- 局麻药  
苯佐卡因、布坦卡因、依替卡因、利多卡因、丁氧普鲁卡因、丁卡因；
- 偏头痛药物  
二氢麦角胺、麦角胺、麦角乙脲、美西麦角；
- 麻醉剂  
氟哌利多、依托咪酯、芬太尼、氯胺酮、美索比妥、普鲁泊福、硫喷妥；
- 眼科用药  
乙酰唑胺、倍他洛尔、布拉洛尔、卡巴胆碱、卡替洛尔、环戊醇乙胺酯、环戊通、双氯非那胺、依度尿苷、后马托品、左布诺洛尔、福来君、吲哚洛尔、噻吗洛尔、托吡卡胺；
- 中药  
金丝桃、荨麻叶、朝鲜蓟、羊荆、美升麻、猫爪、金雀花、薄荷油、

桉树、白屈菜、常春藤、醉椒、紫锥花、缬草、美洲蒲葵提取物、奶蓟、银杏、巴巴多芦荟、蒜、人参、塞润桐、北美黄连、vaccinium macrocarpon 或它们的混合物；

- 蛋白酶抑制剂

例如塞喹努佛、Indinavir、利托那韦、Nelfinavir、Palinavir、或这些蛋白酶抑制剂的组合；

- 性激素及其拮抗剂

Anabolics、雄激素、抗雄激素、雌二醇、Gestagens、黄体酮、雌激素、抗雌激素例如他莫昔芬；

- 维生素/抗氧化剂例如类胡萝卜素或类胡萝卜素类似物，例如 $\beta$ -胡萝卜素、斑蝥黄、虾青素、番茄红素或硫辛酸；

- 细胞抑制剂/抗转移剂

白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、更生霉素、雌莫司汀、依托泊苷、氟尿嘧啶、异环磷酰胺、甲氨蝶呤、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春地辛。

原则上讲，本发明纳米颗粒制剂适用于制备所有药物剂型：口服药物剂型，局部施用药物剂型例如皮肤病用、眼病用、肺或鼻用剂型，颊给药剂型，肛门用或阴道内给药剂型，肠内和非胃肠道给药剂型。

因此可将本发明制剂制成片剂、丸剂、药囊、饮用制剂、栓剂、注射液或囊剂填充剂。

因此，可制成在软或硬明胶制剂中的制剂。这些类型制剂代表着多颗粒系统的实例，其中纳米颗粒是软明胶制剂的一个相，基质是另一个相，并且基质相还可以含有另一或相同活性成分。

同样，可将本发明系统置于其它基体中，在这种情况下，其代表着与剩余基质分开的相。这类基体可以是片剂、栓剂、或经肺给药或透皮给药系统中。

关于包埋的非晶形活性成分，还必须提及的活性成分的特别性质是多晶形性。许多活性成分以一种以上的晶形存在。通常可以假定有50%以上的所有活性成分以数种晶形存在。活性成分的所有这些多晶形变型在化学上是相同的，但是具有不同物理性质例如熔点、密度和溶解度。这意味着不同变型还对加工性有影响，并且在大多数情况下还会影响生物利用度。

本发明制剂使得能够以简单方式将活性成分转化成非晶形态，并且可用作原料和粒径分布很宽的产品以及非晶形散装材料，并因此避免了不同多晶形式的问题以及多晶形带来的涉及溶解度、贮存稳定性和生物利用度的可能缺点。

本发明的目的还是找到用于纳米颗粒非晶形核芯/壳结构的新制剂。令人惊奇的是，改变所用的聚合稳定剂以满足注射产品的要求后，能够获得还具有明胶水解产物的稳定核芯/壳结构。使用这样的明胶水解产物的优点是，能明显降低体内给药（例如静脉内、肌内或皮下给药）的组胺反应。

本发明纳米颗粒使得能够进行无菌制备和无菌过滤。

因为实体瘤能够从血流中过滤出颗粒，所以本发明制剂适于实现肿瘤靶向定位。因此能够在局部获得高浓度积聚的细胞毒害物质。这意味着通过本发明纳米颗粒系统治疗癌症是特别优选的。

对于本发明技术，合适且优选的细胞生长抑制剂是紫杉醇类，例如紫杉酚、顺铂、以及非插入法尼基转移酶抑制剂。

还已知纳米颗粒系统能越过血脑屏障，因此可特别用于治疗 CNS 障碍。本发明纳米颗粒亦是如此，因此特别适用于治疗 CNS 障碍。

虽然聚合物重量明显低于在 EP-A 425892 描述的剂型中的重量，但是仍然能够获得适应要求的稳定产品。与其它方法相比，本发明方法使用少量辅料是一个优点。本发明非晶形核芯/壳纳米颗粒的制剂通常仅由聚合物载体和生物活性物质组成。

由于制备方法，本发明非晶形核芯/壳纳米颗粒还具有另一优点。生物活性物质从溶剂剧烈混合到非溶剂中使其能够引入少量聚合物，这些聚合物之后在形成球形结构期间通过吸附到表面上而聚集在基质内。这有助于稳定非晶形和由此所致的亚稳定状态。具体来说，本发明纳米颗粒包含多相系统，多相系统具有由引起分散的聚合添加剂和非晶形结构组成的外壳，该非晶形结构含有仍然溶解的相同聚合添加剂或用作结晶抑制剂的另一添加剂。

在本发明制剂的非晶形相中，特殊状态是形成液晶系统。

低分子量肽例如 LMWH 的制剂可通过口服途径给药，并且最好是，同样的制剂还可以作为注射剂给药，而这种注射给药是目前治疗深度静脉血栓形成的标准给药途径。

通常可以说明的是，本发明制剂可以作为单一制剂通过实际上所有的给药方式使用。

本发明制剂还适于结肠靶向定位。

依据本发明，同样可以制得注射贮药库产品。

本发明制剂还可以在非胃肠道营养法中使用。对于这种情况，本发明制剂可特别用于与维生素和氨基酸配制在一起。

在尼古丁替代治疗中，可使用具有例如酒石酸尼古丁或尼古丁碱的本发明制剂，以达到在中断疗法中特别重要的所需血浆峰值。

对于头发生长活性成分例如米诺地尔的局部施用，使用本发明制剂也是特别有利的。本发明制剂由于其结构可更好地到达毛囊。

在本发明制剂的经肺给药中，除了施用哮喘治疗剂例如布地奈德和细胞生长抑制剂以外，还可以特别施用蛋白或肽类治疗剂。其实例有后叶加压素类似物、LHRH拮抗剂、胰高血糖素、甲状旁腺激素、降钙素、胰岛素、LHRH类似物亮丙瑞林、粒细胞集落刺激因子和生长激素。

不仅可以作为粉末给药，而且还可以作为雾化的水悬浮液给药。给药可经由鼻、支气管或肺进行。对于经鼻给药，选取水悬浮液是特别有利的，因为采用水悬浮液可避免由有机溶剂引起的对鼻粘膜的刺激和刺痛感觉。

本发明技术特别适用于白三烯拮抗剂类活性成分。

本发明制剂还可用于将反义活性成分，即具有信使RNA的互补碱基序列的寡聚核苷酸配制成给药制剂。硫代磷酸寡聚核苷酸是优选的。除了局部注射外，还可以作为输注剂或注射剂皮下或静脉内给药，并且也可以口服给药。然而，也可以经皮给药和吸入给药。

本发明制剂还可以以口服剂型使用，口服剂型可作为惯用片剂和胶囊剂使用。应用领域可拓展到特别是制备栓剂，这是通过在搅拌到载体基质过程中本发明纳米颗粒的稳定性得以保证的。对于这种应用，优点是在直肠给药时，可以仅施用有限体积的液体，并且本发明制剂可极好地分散到小体积液体中并被吸收。

以下几点通常可说明本发明剂型的优点：

- 较高的生物利用度
- 较小的食物效应

- 较小的变异性

因为还可以使用丙烯酸酯、卵磷脂、酪蛋白酸盐、明胶、脱乙酰壳多糖、透明质酸或蛤贝粘着蛋白作为壳聚合物，因此可以制备具有纳米粒径的粘液粘合制剂。

纳米颗粒制剂增加的粘合性可最终使得生物利用度提高。这对于经鼻给药特别有利。另一因素是纳米颗粒对鼻粘膜的粘合性对保留时间具有有利作用（否则的话保留时间就会太短），并且可有助于提高生物利用度。

本发明制剂还可以眼用。尤其是在于体温下粘度会增加的凝胶系统中，本发明纳米颗粒系统形成一个单独的相，该相能将活性成分以纳米颗粒非晶形式递送到眼中，并且在凝胶形成期间在基质中均匀分散。

也可以使用本发明制剂制备用于医学诊断成象例如 X-射线法、闪烁造影术、超声、磁共振成象、荧光血管造影术和眼科学的造影剂。

在化妆品或皮肤病用药物中，可使用本发明核芯/壳纳米颗粒来保护水解敏感性活性成分。此外，由于具有小粒径，这类制剂能促进角质层细胞间的渗透。在化妆品领域，本发明制剂可用于香料和美容化妆品制剂中，例如将染料或色素掺入到唇膏、眼线、眼影或指甲油中。本发明制剂还可以在霜剂、凝胶剂和膏剂中使用。

本发明纳米颗粒制剂的特别优点是仅需要少量辅助物质。除了聚合包衣基质和核芯中基质聚合物以外，可以基本上无需其它表面活性辅料。

#### 制剂实施例 1

活性成分含量为大约 20% 重量的利托那韦干粉的制备

##### a) 制备微粉

在 25℃，将 3 g 利托那韦搅拌到 0.6 g 棕榈酸抗坏血酸酯和 0.6 g 丙烯酸乙酯与异丁烯酸的共聚物(1:1) (Kollicoat<sup>®</sup> MAE, BASF AG) 在 36 g 异丙醇内的溶液中，获得了浑浊悬浮液。

为了将利托那韦与 Kollicoat 转化成分子分散体形式，将该粗分散体与 120 g 水在 200℃ 的混合温度下混合 0.3 秒。为了沉淀出胶体形式的利托那韦与 Kollicoat，将该分子分散溶液进料到另一混合室中。将其与 4.3 g 明胶 A100 和 6.5 g 乳糖在去离子水中的、已经用

1N NaOH 调节至 pH = 9.0 的 490 g 水溶液于 25℃ 混合。该加工过程中的压力限制在 30 巴。混合后，获得了具有浑浊淡黄色的利托那韦胶态分散体。

使用准弹性光散射来测定平均粒径，测得的平均粒径为 260 nm（方差为 42%）。在一小时期间平均粒径仅增加了 20 nm，即增加至 280 nm。对于不使用 Kollicoat 以类似方法制得的利托那韦胶态分散体，其在一小时期间平均粒径增加了 400 nm。这些结果总结在表 1 中。

表 1

制备胶态分散体后的时间	含 Kollicoat 的胶态分散体	不含 Kollicoat 的胶态分散体
3 分钟	260 nm	410 nm
15 分钟	259 nm	485 nm
30 分钟	258 nm	671 nm
60 分钟	281 nm	835 nm

b) 将分散体 a) 干燥以获得纳米颗粒干燥粉末

将产物 1a) 喷雾干燥，获得了纳米颗粒干燥粉末。通过色谱法测得该粉末中的活性成分含量为 19.84%（重量）。将干粉溶于饮用水中，以形成平均粒径为 306 nm（方差为 48%）的浑浊黄色分散体（水溶胶）。在一小时期间平均粒径仅增加了约 30 nm，即增加至 349 nm。对于不使用 Kollicoat 以类似方法制得的利托那韦胶态分散体，其在一小时期间平均粒径增加了约 350 nm。这些结果总结在表 2 中。

表 2

制备胶态分散体后的时间	含 Kollicoat 的胶态分散体	不含 Kollicoat 的胶态分散体
3 分钟	306 nm	585 nm
15 分钟	307 nm	726 nm
30 分钟	324 nm	815 nm
60 分钟	349 nm	938 nm

### c) 宽角 X-射线散射

附图 1 描述了活性成分 (上面) 和 1b) 所得干粉 (下面) 的散射图。正如 X-射线图所证实的那样, 利托那韦原料是晶体, 其特征是有很多尖锐干扰峰。与之相反, 干粉的散射图仅表现出扩散的、宽的干扰峰, 这正是非晶形材料的典型特征。因此, 在 1b) 制得的干粉中的活性成分呈 X-射线非晶形式。这同样适用于辅料乳糖和棕榈酸抗坏血酸酯 (否则这两种成分是晶体形式)。

#### 制剂实施例 2

活性成分含量为大约 20% 重量的环孢菌素干粉的制备

##### a) 制备微粉

在 25℃, 将 3 g 环孢菌素搅拌到 0.6 g 棕榈酸抗坏血酸酯和 0.6 g Kollicoat<sup>®</sup> MAE (BASF AG) 在 36 g 异丙醇内的溶液中, 获得了轻度浑浊悬浮液。

为了将环孢菌素 A 与 Kollicoat 转化成分子分散体形式, 将该粗分散体与 120 g 水在 200℃ 的混合温度下混合 0.3 秒。为了沉淀出胶体形式的环孢菌素与 Kollicoat, 将该分子分散溶液进料到另一混合室中。将其与 4.3 g 明胶 A100 和 6.5 g 乳糖在去离子水中的、已经用 1N NaOH 调节至 pH=9.0 的 490 g 水溶液于 25℃ 混合。该加工过程中的压力限制在 30 巴。混合后, 获得了具有浑浊白色的环孢菌素胶态分散体。

使用准弹性光散射来测定平均粒径, 测得的平均粒径为 249 nm (方差为 42%)。在一小时期间, 在测量的准确度内平均粒径没有任何增加。对于不使用 Kollicoat 以类似方法制得的环孢菌素胶态分散体, 其在一小时期间平均粒径增加了 250 nm。这些结果总结在表 3 中。

表 3

制备胶态分散体后的时间	含 Kollicoat 的胶态分散体	不含 Kollicoat 的胶态分散体
3 分钟	249 nm	330 nm
15 分钟	257 nm	364 nm
30 分钟	251 nm	410 nm
60 分钟	248 nm	580 nm



b) 将分散体 a) 干燥以获得纳米颗粒干燥粉末

将产物 2a) 喷雾干燥, 获得了纳米颗粒干燥粉末。通过色谱法测得该粉末中的活性成分含量为 20.03% (重量)。将干粉溶于饮用水中, 以形成平均粒径为 263 nm (方差为 48%) 的浑浊白色分散体 (水溶胶)。在一小时期间, 在测量的准确度内平均粒径没有任何增加。对于不使用 Kollicoat 以类似方法制得的环孢菌素胶态分散体, 其在一小时期间粒径增加了约 150 nm。这些结果总结在表 4 中。

表 4

制备胶态分散体后的时间	含 Kollicoat 的胶态分散体	不含 Kollicoat 的胶态分散体
3 分钟	263 nm	435 nm
15 分钟	259 nm	463 nm
30 分钟	264 nm	518 nm
60 分钟	267 nm	575 nm

制剂实施例 3

按照类似于实施例 1 的方法, 制备含有普罗帕酮作为活性组分的微粉。

制剂实施例 4

按照类似于实施例 2 的方法, 制备含有聚合物聚(D, L-丙交酯-共聚-乙交酯) (49 mol% D, L-丙交酯, 51 mol% 乙交酯) 以代替聚合物 Kollicoat<sup>®</sup> MAE 的微粉。

制剂实施例 5

活性成分含量为大约 5% 的斑蝥黄干粉的制备

a) 制备微粉

在 25℃, 将 15 g 斑蝥黄搅拌到 6 g 乙氧喹和 45 g Kollicoat MAE 在 400 g 四氢呋喃内的溶液中, 获得了浑浊悬浮液。

为了将斑蝥黄转化成分子分散体形式, 将该粗分散体经由热交换器以 1.8 kg/h 的流速泵送, 由此加热至 161.5℃。为了沉淀出胶体形式的斑蝥黄与 Kollicoat, 达到 161.5℃之后 1.4 秒, 将该分子分散溶液进料到另一混合室中。将其与 30 g 明胶 B200 和 25 g 蔗糖在去离子水中的、已经用 1N NaOH 调节至 pH = 11.8 的 9600 g 水溶液于

25℃混合。该加工过程中的压力限制在 60 巴。混合后，获得了具有浑浊微红色的斑螫黄胶态分散体。

使用准弹性光散射来测定平均粒径，测得的平均粒径为 796 nm（方差为 81%）。

b) 将分散体 a) 干燥以获得纳米颗粒干粉

在旋转蒸发器中处理，然后将 1a) 产物喷雾干燥，获得了纳米颗粒干粉。通过 UV/VIS 光谱法测得该粉末中的活性成分含量为 5.75% 重量。将干粉溶于 pH 值 >7 的水中，以形成平均粒径为 722 nm（方差为 43%）的浑浊微红色分散体（水溶胶）。

制剂实施例 6

活性成分含量为大约 25% 的虾青素干粉的制备

a) 制备微粉

在 25℃，将 1 g 虾青素搅拌到 3 g 异丁烯酸/异丁烯酸甲酯共聚物(比例 1:1) (Eudragit L 100, Röhm GmbH) 在 200 g 四氢呋喃内的溶液中。为了将虾青素转化成分子分散体形式，将该分散体经由热交换器以 1.8 kg/h 的流速泵送，由此加热至 73℃ 的温度。为了沉淀出胶体形式的虾青素与 Eudragit L 100，将该分子分散溶液进料到另一混合室中。将其与 10000 g 去离子水在 25℃ 混合。该加工过程中的压力限制在 30 巴。混合后，获得了微红色的虾青素胶态分散体。

使用准弹性光散射来测定平均粒径，测得的平均粒径为 256 nm（方差为 56%）。

b) 将分散体 a) 干燥以获得纳米颗粒干粉

在旋转蒸发器中处理，然后将 1a) 产物喷雾干燥，获得了纳米颗粒干粉。通过 UV/VIS 光谱法测得该粉末中的活性成分含量为 24.3% 重量。将干粉溶于碱性水中，以形成平均粒径为 273 nm（方差为 53%）的红色分散体（水溶胶）。

制剂实施例 7

活性成分含量为大约 25% 的虾青素干粉的制备

a) 制备微粉

在 25℃，将 2 g 虾青素搅拌到 6 g Eudragit L 100 (Röhm GmbH) 在 200 g 四氢呋喃内的溶液中。为了将虾青素转化成分子分散体形式，将该分散体经由热交换器以 2.0 kg/h 的流速泵送，由此加热至

73℃的温度。为了沉淀出胶体形式的虾青素与 Eudragit L 100, 将该分子分散溶液进料到另一混合室中。将其与 10000 g 去离子水在 25℃混合。该加工过程中的压力限制在 30 巴。混合后, 获得了微红色的虾青素胶态分散体。

使用准弹性光散射来测定平均粒径, 测得的平均粒径为 178 nm (方差为 22%)。

#### b) 将分散体 a) 干燥以获得纳米颗粒干粉

在旋转蒸发仪中处理, 然后将 1a) 产物喷雾干燥, 获得了纳米颗粒干粉。通过 UV/VIS 光谱法测得该粉末中的活性成分含量为 22.7% 重量。将干粉溶于碱性水中, 以形成平均粒径为 175 nm (方差为 25%) 的浑浊微红色分散体 (水溶胶)。

本发明纳米颗粒可用于例如制备下述剂型:

#### 1. 片剂

将 10% 重量纳米颗粒制剂 (以乳糖作载体) 与 10% 重量蔗糖、28% 重量微晶纤维素、3% 重量 Kollidon VA 64 和 0.2% 重量 Aerosil 混合, 然后直接压制成片。片剂重量为 250 mg。直径为 8 mm。硬度为 150 N, 在水中的崩解度为 13 分钟。

#### 2. 贴剂

制备具有由 17.5% 重量聚苯乙烯和 17.5% 重量聚乙酸乙烯酯以及 30% 重量本发明纳米颗粒组成的贮药库的贴剂。

#### 3. 水包油霜剂

将 24 g 液体石蜡、5 g Cremophor S 9 (聚乙二醇硬脂酸酯)、6 g 蜂蜡、2 g Cutina CP (棕榈酸鲸蜡基酯)、3 g 甘油和 60 g 水形成霜剂基质, 将 20 g 本发明纳米颗粒制剂搅拌到该霜剂基质中。

对于生产, 将 Cremophor 溶于该液相中, 将该混合物与水在剧烈搅拌下混合。继续搅拌直至冷却, 然后加入纳米颗粒制剂, 并均化。

#### 4. 局部施用制剂

如下所述获得具有纳米颗粒核芯/壳制剂的局部施用制剂:  
(g/100g)

在 80℃ 将 0.14 g 对羟基苯甲酸甲酯与 0.1 g 对羟基苯甲酸丙酯以及 0.1 g EDTA 二水合物溶于 78.42 g 水中。冷却至约 30℃ 后, 加入粉末形式的 20 g 本发明纳米颗粒, 并通过搅拌均化。然后加入 0.8

g Carbomer 934 P 和 0.44 g NaOH.

### 5. 凝胶剂

聚乙二醇 20 g、泊洛沙姆 188 5 g、泊洛沙姆 407 22 g、NaCl 1 g、水 51 g、实施例 1 微粉 20 g.

### 6. 滴眼剂

10 g 实施例 1 微粉、14 g Kollidon K 25、防腐剂（按需要）、水加至 100 g.

### 7. 气雾剂

如下所述制备粉末制剂:

向含有 75 mg 布地奈德的纳米颗粒制剂的含水胶态悬浮液中加入 1400 g 乳糖。然后将该混合物喷雾干燥。所得粉末的粒径为 7  $\mu\text{m}$ ，水分含量为 0.8% 重量。

具有推进剂的制剂:

将 0.25% 重量纳米颗粒布地奈德制剂与 4% 重量乙醇和水混合物 (50:50) 以及 95.75% 重量 1,1,1,2-四氯乙烷置于在压力下的铝容器中。

### 8. 硬膏剂

将 7% 重量甘油加到 6% 重量聚丙烯酸和 5% 重量聚丙烯酸钠以及 0.5% 重量 Aerosil 200 的混合物中。通过搅拌将该混合物均化。然后将该混合物加到 0.03% 重量 EDTA 在 65% 重量水中的溶液中。向所得混合物中再加入 0.3% 重量聚氧化乙烯脱水山梨醇一硬脂酸酯，并加热至 50°C。最后，将本发明纳米颗粒粉末搅拌到该混合物中，把所得组合物涂敷在非纺织硬膏剂基质上。

### 9. 可注射贮药库凝胶剂

10% 重量本发明纳米颗粒、30% 重量乳酸/乙二醇共聚物、10% 重量乙醇、50% 重量等渗盐水。

### 10. 泡腾片

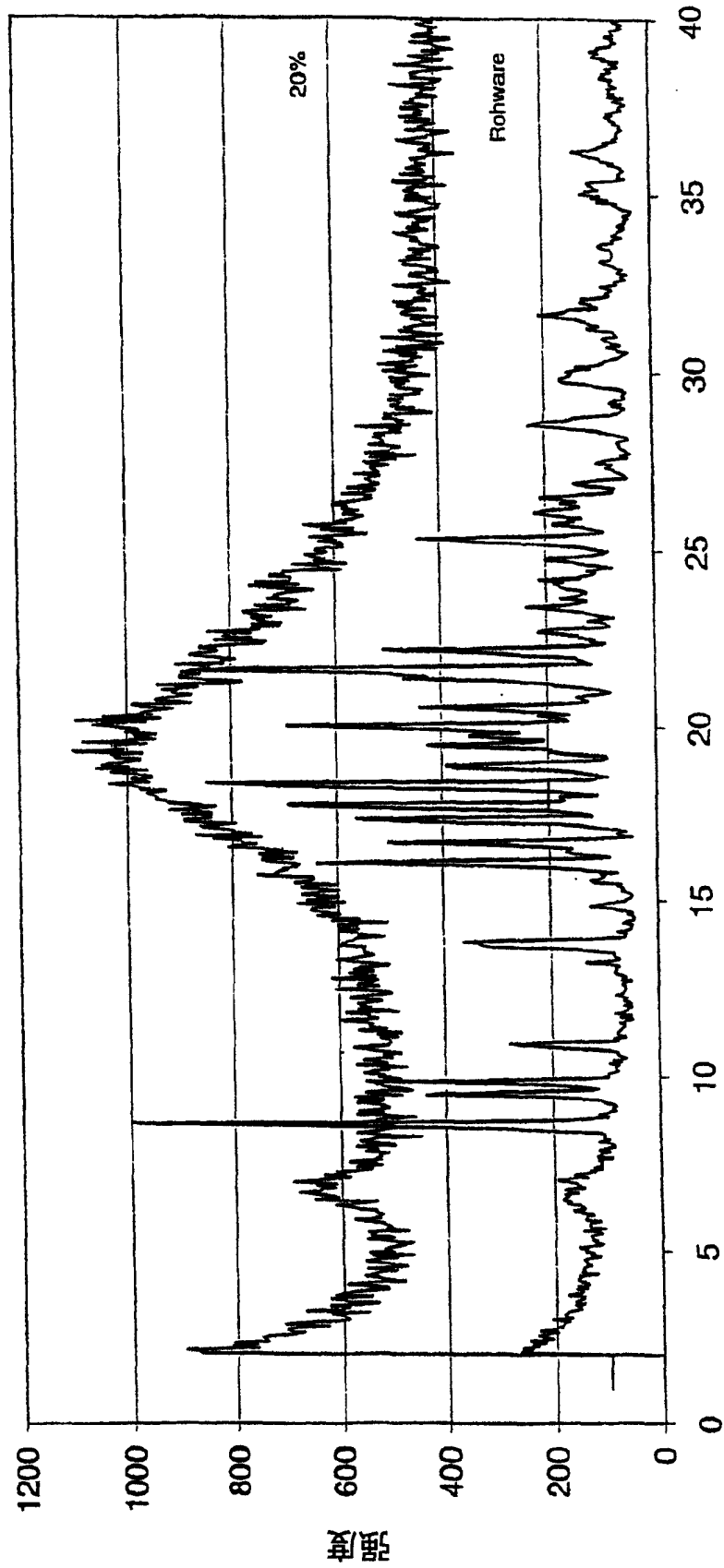
217 g	制剂实施例 3 所得普罗帕酮微粉
200 g	碳酸氢钾
205.7 g	柠檬酸
142.1 g	新产 (instant) 糖
32.0 g	Macrogol 200

2 g                    柠檬香料

1.2 g                  糖精

将该混合物在常规条件下压制厚 5.9 mm、且重 2.9 g 的片剂。  
在水中的崩解度（烧杯）：9 分钟。

利托那韦



2θ (度)

图 1