



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104887628 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201510295874. 9

(22) 申请日 2015. 06. 02

(71) 申请人 北京蓝丹医药科技有限公司

地址 101111 北京市大兴区经济技术开发区
科创六街88号院6号楼3单元(E3)201
室

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/216(2006. 01)

A61K 47/24(2006. 01)

A61P 23/00(2006. 01)

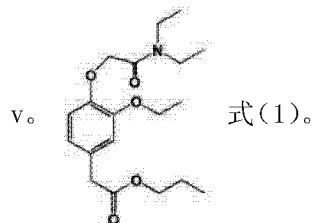
权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

一种稳定的苯基乙酸酯类药物脂肪乳

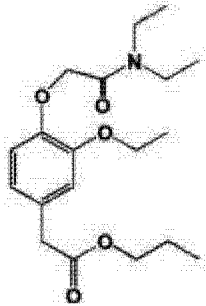
(57) 摘要

本发明提供一种稳定的苯基乙酸酯类药物脂肪乳,其是用于麻醉和镇静的短效催眠剂。该药物制剂含有式(1)所示的苯基乙酸酯类药物、注射用油、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和注射用水。其中各组分的重容百分比为式(1)化合物 1.0-10.0%w/v,注射用油 10.0-30.0%w/v,磷脂酰胆碱 0.4-1.6%w/v,磷脂酰乙醇胺 0.06-0.24%w/v



1. 一种式(1)化合物脂肪乳,其特征在于包含式(1)化合物,注射用油,磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺和注射用水,其中各组分的重容百分比如下:

式(1)化合物	1.0-10.0% w/v
注射用油	10.0-30.0% w/v
磷脂酰胆碱	0.4-1.6% w/v
磷脂酰乙醇胺	0.06-0.24% w/v



式(1)。

2. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其中,磷脂酰乙醇胺的重容百分比为0.12-0.18% w/v。

3. 根据权利要求1或2所述的式(1)化合物脂肪乳,其中,式(1)化合物的重容百分比为5.0-10.0% w/v。

4. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其中,所述磷脂酰胆碱为天然来源的磷脂酰胆碱及其盐比如大豆或者蛋黄中提取的磷脂酰胆碱及其盐,合成的磷脂酰胆碱及其盐或它们的任意组合;所述合成的磷脂酰胆碱选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱,二油酰基磷脂酰胆碱,二棕榈酰基磷脂酰胆碱,二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱,二癸酰基磷脂酰胆碱 DDPC,二月桂酰基磷脂酰胆碱,二芥酰基磷脂酰胆碱,1-硬脂酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱,1-棕榈酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱,1-肉豆蔻酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱,1-硬脂酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱,1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱,1-棕榈酰基-2-硬脂酰基磷脂酰胆碱,1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱,1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基磷脂酰胆碱,1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱或其组合。

5. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其中,所述磷脂酰乙醇胺为天然来源的磷脂酰乙醇胺及其盐,合成的磷脂酰乙醇胺及其盐或它们的任意组合;所述合成的磷脂酰乙醇胺选自二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺,二油酰基磷脂酰乙醇胺,二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺,二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺,二芥酰基磷脂酰乙醇胺,二月桂酰基磷脂酰乙醇胺或其组合。

6. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其中,所述注射用油选自精制大豆油、红花油、棉籽油、橄榄油、椰子油、蓖麻油、鱼油、中链甘油单酯、中链甘油双酯、中链甘油三酯、油酸乙酯、乙酰化单甘油酯、丙二醇双酯、亚油酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯或其组合;优选为橄榄油和中链甘油三酯,两者重量比为1:1。

7. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其特征在于还包含pH调节剂,所述pH调节剂选自氢氧化钠、盐酸、磷酸、磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、醋酸、醋酸盐或其组合。

8. 根据权利要求1所述的式(1)化合物脂肪乳,其特征在于还包含等渗调节剂,所述等渗调节剂选自甘油、葡萄糖、甘露糖醇、丙二醇或其组合。

9. 一种权利要求1-8任一所述的式(1)化合物脂肪乳的制备方法,包括以下步骤:

(1) 油相的制备 :向注射用油中加入式(1)化合物,磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺,搅拌使其溶解,作为油相 ;

(2) 初乳的制备 :将步骤(1)油相加入含有等渗调节剂的注射用水中,高速剪切分散,形成初乳 ;

(3) 高压匀化 :步骤(2)初乳高压匀化,得精乳 ;

(4) 过滤,灌封,灭菌,即得。

一种稳定的苯基乙酸酯类药物脂肪乳

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种稳定的苯基乙酸酯类药物脂肪乳及其制备方法。

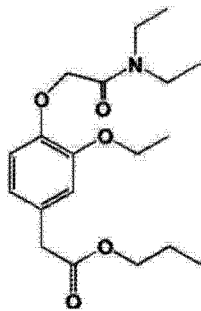
背景技术

[0002] 镇静催眠剂广泛应用于诱导和维持全身麻醉,手术或诊断过程的镇静,以及在重症监护室中患者的镇静。理想的麻醉药物应当具备以下特点:起效快,诱导平稳迅速,无兴奋现象;代谢快,代谢产物无活性,体内无蓄积,可重复用药;苏醒期短,易于维持和调控;对呼吸和循环等脏器功能影响小,术后并发症少;静脉注射刺激性小,无疼痛。

[0003] 目前临床上常用的麻醉药有丙泊酚和依托咪酯。丙泊酚起效快,但长时间用药会延迟苏醒,对呼吸和心血管系统有明显的抑制作用,可引起注射部位疼痛和局部静脉炎。依托咪酯一次臂脑循环即可起效,诱导期兴奋,可见震颤等肌肉不协调动作,7~14分钟苏醒,易于维持和调控,无呼吸抑制,对心血管系统影响轻微,术后偶有血栓性静脉炎。

[0004] 美国专利 6887866 公开了式 (1) 所示的化合物,该化合物为苯基乙酸酯类化合物,化学名为 [3-乙氧基-4-[(N,N-二乙基氨基甲酰基)甲氧基]苯基]乙酸正丙基酯。

[0005]



式 (1)

[0006] 式 (1) 化合物是一种短效的镇静催眠剂,起效快,一次臂脑循环即可起效,无兴奋现象;代谢产物无活性,体内无蓄积,即使长时间输注也不会延迟苏醒,5~6分钟开始苏醒,苏醒时间可预知,易于维持和调控。

[0007] 式 (1) 化合物是一种油状化合物,在水中的溶解度约 2mg/mL,其水溶液难以达到有效剂量。专利 CN102917687A 将其制备成乳剂,脂肪乳剂在高温灭菌或者放置过程中可能会出现粒径不稳定甚至破乳现象,从而影响其稳定性和安全性;同时,式 (1) 化合物是酯类化合物,在存放过程中易生成水解杂质,从而影响其有效性和安全性。

[0008] 鉴于以上原因,本发明提供了一种稳定的苯基乙酸酯类药物脂肪乳及其制备方法。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种高安全性的苯基乙酸酯类药物脂肪乳,并同时解决该药物组合物的稳定性问题。

[0010] 本发明的苯基乙酸酯类药物脂肪乳,含有式(1)所示的苯基乙酸酯类药物,注射用油,磷脂酰胆碱(PC),磷脂酰乙醇胺(PE)和注射用水,其中各组分的重容百分比如下:

[0011]

苯基乙酸酯类药物	1.0-10.0% w/v
注射用油	10.0-30.0% w/v
磷脂酰胆碱	0.4-1.6% w/v
磷脂酰乙醇胺	0.06-0.24% w/v

[0012] 上述式(1)化合物脂肪乳中,磷脂酰乙醇胺的重容百分比优选为0.12-0.18% w/v。

[0013] 上述式(1)化合物脂肪乳中,苯基乙酸酯类药物的重容百分比优选为5.0-10.0% w/v。

[0014] 所述磷脂酰胆碱为天然来源的磷脂酰胆碱及其盐比如大豆或者蛋黄中提取的磷脂酰胆碱及其盐,合成的磷脂酰胆碱及其盐或它们的任意组合;所述合成的磷脂酰胆碱选自二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC),二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC),二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC),二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(DMPC),二癸酰基磷脂酰胆碱DDPC,二月桂酰基磷脂酰胆碱(DLPC),二芥酰基磷脂酰胆碱(DEPC),1-硬脂酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱(SOPC),1-棕榈酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱(POPC),1-肉豆蔻酰基-2-油酰基磷脂酰胆碱(MOPC),1-硬脂酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱(SPPC),1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(SMPC),1-棕榈酰基-2-硬脂酰基磷脂酰胆碱(PSPC),1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(PMPC),1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基磷脂酰胆碱(MSPC),1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱(MPPC)或其组合。

[0015] 所述磷脂酰乙醇胺为天然来源的磷脂酰乙醇胺及其盐,合成的磷脂酰乙醇胺及其盐或它们的任意组合;所述合成的磷脂酰乙醇胺选自二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE),二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE),二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(DPPE),二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺(DMPE),二芥酰基磷脂酰乙醇胺(DEPE),二月桂酰基磷脂酰乙醇胺(DLPE)或其组合。

[0016] 所述注射用油选自精制大豆油、红花油、棉籽油、橄榄油、椰子油、蓖麻油、鱼油、中链甘油单酯、中链甘油双酯、中链甘油三酯、油酸乙酯、乙酰化单甘油酯、丙二醇双酯、亚油酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯或其组合。优选为橄榄油和中链甘油三酯,两者重量比为1:1。

[0017] 所述式(1)化合物脂肪乳,还包含pH调节剂,所述pH调节剂选自氢氧化钠、盐酸、磷酸、磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、醋酸、醋酸盐或其组合。

[0018] 所述式(1)化合物脂肪乳还包含等渗调节剂,所述等渗调节剂选自甘油、葡萄糖、甘露糖醇、丙二醇或其组合。

[0019] 本发明提供了式(1)化合物脂肪乳的制备方法,包括以下步骤:

[0020] (1) 油相的制备:向注射用油中加入苯基乙酸酯类药物,磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺,搅拌使其溶解,作为油相;

[0021] (2) 初乳的制备:将步骤(1)油相加入含有等渗调节剂注射用水中,高速剪切分散,形成初乳;

- [0022] (3) 高压匀化 :步骤 (2) 初乳高压匀化,得精乳 ;
 [0023] (4) 过滤,灌封,灭菌 (F0>8),即得。
 [0024] 本发明所制备的式 (1) 化合物脂肪乳,具有更好的稳定性。

具体实施方式

[0025] 对比例 1

[0026]

处方	用量	%(w/v)	功能
式 (1) 化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	0.3g	0.03	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0027] 乳剂制备的一般步骤描述如下 :

[0028] (1) 取注射用水,加热至 65℃,加入甘油溶解,作为水相 ;

[0029] (2) 取大豆油和中链甘油三酯,加热至 65℃,加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式 (1) 化合物,搅拌溶解,作为油相 ;

[0030] (3) 在高速剪切下,将油相加入 65℃ 的水相中,高速剪切速度 10000rpm,时间 10min,形成初乳 ;

[0031] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5,加注射用水至全量 ;

[0032] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环 ;

[0033] (6) 过滤 :将精乳经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤,灌封 ;

[0034] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0035] 实施例 1

[0036]

处方	用量	%(w/v)	功能
式(1)化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	0.6g	0.06	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0037] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0038] (1) 取注射用水，加热至 65℃，加入甘油溶解，作为水相；

[0039] (2) 取大豆油和中链甘油三酯，加热至 65℃，加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式(1)化合物，搅拌溶解，作为油相；

[0040] (3) 在高速剪切下，将油相加入 65℃ 的水相中，高速剪切速度 10000rpm，时间 10min，形成初乳；

[0041] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5，加注射用水至全量；

[0042] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化，均质压力 1000bar，3 个循环；

[0043] (6) 过滤：将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，灌封；

[0044] (7) 湿热灭菌 (F0>8)，即得。

[0045] 实施例 2

[0046]

处方	用量	%(w/v)	功能
式(1)化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	1.2g	0.12	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0047] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0048] (1) 取注射用水，加热至 65℃，加入甘油溶解，作为水相；

[0049] (2) 取大豆油和中链甘油三酯，加热至 65℃，加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式(1)化合物，搅拌溶解，作为油相；

[0050] (3) 在高速剪切下，将油相加入 65℃ 的水相中，高速剪切速度 10000rpm，时间

10min,形成初乳;

[0051] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5,加注射用水至全量;

[0052] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环;

[0053] (6) 过滤:将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,灌封;

[0054] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0055] 实施例 3

[0056]

处方	用量	%(w/v)	功能
式 (1) 化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	1.8g	0.18	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0057] 乳剂制备的一般步骤描述如下:

[0058] (1) 取注射用水,加热至 65℃,加入甘油溶解,作为水相;

[0059] (2) 取大豆油和中链甘油三酯,加热至 65℃,加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式 (1) 化合物,搅拌溶解,作为油相;

[0060] (3) 在高速剪切下,将油相加入 65℃ 的水相中,高速剪切速度 10000rpm,时间 10min,形成初乳;

[0061] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5,加注射用水至全量;

[0062] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环;

[0063] (6) 过滤:将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,灌封;

[0064] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0065] 实施例 4

[0066]

处方	用量	%(w/v)	功能
----	----	--------	----

[0067]

式 (1) 化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	2.4g	0.24	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0068] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0069] (1) 取注射用水，加热至 65℃，加入甘油溶解，作为水相；

[0070] (2) 取大豆油和中链甘油三酯，加热至 65℃，加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式 (1) 化合物，搅拌溶解，作为油相；

[0071] (3) 在高速剪切下，将油相加入 65℃ 的水相中，高速剪切速度 10000rpm，时间 10min，形成初乳；

[0072] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5，加注射用水至全量；

[0073] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化，均质压力 1000bar，3 个循环；

[0074] (6) 过滤：将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，灌封；

[0075] (7) 湿热灭菌 (F0>8)，即得。

[0076] 对比例 2

[0077]

处方	用量	%(w/v)	功能
式 (1) 化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	3.0g	0.3	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0078] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0079] (1) 取注射用水，加热至 65℃，加入甘油溶解，作为水相；

[0080] (2) 取大豆油和中链甘油三酯，加热至 65℃，加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和式 (1) 化合物，搅拌溶解，作为油相；

[0081] (3) 在高速剪切下，将油相加入 65℃ 的水相中，高速剪切速度 10000rpm，时间 10min，形成初乳；

- [0082] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5, 加注射用水至全量 ;
 [0083] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化, 均质压力 1000bar, 3 个循环 ;
 [0084] (6) 过滤 : 将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 灌封 ;
 [0085] (7) 湿热灭菌 (F0>8), 即得。
 [0086] 对比例 3
 [0087]

处方	用量	%(w/v)	功能
式 (1) 化合物	50g	5	活性成分
大豆油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	10g	1	乳化剂
磷脂酰乙醇胺	0.3g	0.03	乳化剂
油酸	0.3g	0.03	辅助乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

- [0088] 乳剂制备的一般步骤描述如下 :
 [0089] (1) 取注射用水, 加热至 65℃, 加入甘油溶解, 作为水相 ;
 [0090] (2) 取大豆油和中链甘油三酯, 加热至 65℃, 加入磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、式 (1) 化合物和油酸, 搅拌溶解, 作为油相 ;
 [0091] (3) 在高速剪切下, 将油相加入 65℃ 的水相中, 高速剪切速度 10000rpm, 时间 10min, 形成初乳 ;
 [0092] (4) 调节初乳 pH 值 7.0 ~ 7.5, 加注射用水至全量 ;
 [0093] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化, 均质压力 1000bar, 3 个循环 ;
 [0094] (6) 过滤 : 将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 灌封 ;
 [0095] (7) 湿热灭菌 (F0>8), 即得。
 [0096] 测试例 1
 [0097] 将实施例 1 ~ 4 以及对比例 1 ~ 3 的样品分别放置于 40℃ 条件下 0 天, 5 天, 10 天, 30 天测定乳粒粒径以及水解杂质的含量。
 [0098] 影响试验结果如表 1 所示 :
 [0099] 表 1 影响因素试验结果比较
 [0100]

样品	PC、PE 的重容 百分比% w/v	时间点	平均粒径 (nm)	水解杂质 (%)
对比例 1	PC: 1.0 PE: 0.03	0 天	345.6	0.040
		5 天	350.8	0.107
		10 天	356.4	0.202
		30 天	363.3	0.387
实施例 1	PC: 1.0 PE: 0.06	0 天	272.7	0.060
		5 天	288.9	0.187
		10 天	290.6	0.254
		30 天	304.7	0.403
实施例 2	PC: 1.0 PE: 0.12	0 天	236.4	0.069
		5 天	245.2	0.203
		10 天	248.3	0.335
		30 天	256.1	0.449
实施例 3	PC: 1.0 PE: 0.18	0 天	180.4	0.076
		5 天	187.2	0.253
		10 天	184.3	0.387
		30 天	191.1	0.556
实施例 4	PC: 1.0 PE: 0.24	0 天	179.3	0.076
		5 天	176.5	0.253
		10 天	180.6	0.476
		30 天	177.2	0.652
对比例 2	PC: 1.0 PE: 0.3	0 天	177.2	0.107
		5 天	173.4	0.305
		10 天	175.7	0.513
		30 天	173.1	0.709
对比例 3	PC: 1.0 PE: 0.03 油酸: 0.03	0 天	186.5	0.139
		5 天	188.3	0.315
		10 天	185.2	0.561

[0101]

样品	PC、PE 的重容百分比% w/v	时间点	平均粒径 (nm)	水解杂质 (%)
		30 天	190.3	0.779

[0102] 根据对比例 1-2 以及实施例 1-4 平均粒径的检测结果可以发现,平均粒径随 PE 含量的增加而呈减小趋势,对比例 1 与实施例 1 的平均粒径偏大,对比例 1 尤为明显(在 0 天时就超过 300nm),说明 PE 的重容百分比要大于 0.06% w/v,才能控制平均粒径小于 300nm。

[0103] 由水解杂质的测定结果可以发现,水解杂质的含量随磷脂酰乙醇胺的增加而逐渐增大,对比例 2 的水解杂质含量(0 天时超过 0.1%,30 天时已超过 0.7%)明显高于实施例 1-4。

[0104] 综合平均粒径和水解杂质的检测结果,PE 的重容百分比应该在 0.06-0.24% w/v,在 0.12-0.18% w/v 时效果更好。

[0105] 为了在 PE 含量较低时能够稳定粒径,加入了辅助乳化剂油酸(对比例 3),根据检测结果可以发现,虽然油酸可以控制平均粒径,但是同时其水解杂质的含量也出现了明显的增高(0 天时为 0.139%,30 天时增加到 0.779%),明显高于对比例 1-2,实施例 1-4。

[0106] 实施例 5

[0107]

处方	用量	% (w/v)	功能
式(1)化合物	50g	5	活性成分
橄榄油	300g	30	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	16g	1.6	乳化剂
DSPE	1.8g	0.18	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0108] 乳剂制备的一般步骤描述如下:

[0109] (1) 取注射用水,加热至 65℃,加入甘油溶解,作为水相;

[0110] (2) 取橄榄油,加热至 65℃,加入磷脂酰胆碱、DSPE 和式(1)化合物,搅拌溶解,作为油相;

[0111] (3) 在高速剪切下,将油相加入 65℃的水相中,高速剪切速度 10000rpm,时间 10min,形成初乳;

[0112] (4) 调节初乳 pH 值 6.7,加注射用水至全量;

[0113] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环;

[0114] (6) 过滤:将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,灌封;

[0115] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0116] 经测试,水解杂质为 0.069%,平均粒径 293.2nm。

[0117] 实施例 6

[0118]

处方	用量	% (w/v)	功能
式 (1) 化合物	10g	1	活性成分
橄榄油	50g	5	油相
中链甘油三酯	50g	5	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
DSPC	4g	0.4	乳化剂
DSPE	2g	0.2	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0119] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0120] (1) 取注射用水,加热至 65℃,加入甘油溶解,作为水相；

[0121] (2) 取橄榄油和中链甘油三酯,加热至 65℃,加入 DSPC、DSPE 和式 (1) 化合物,搅拌溶解,作为油相；

[0122] (3) 在高速剪切下,将油相加入 65℃ 的水相中,高速剪切速度 10000rpm,时间 10min,形成初乳；

[0123] (4) 调节初乳 pH 值 6.8,加注射用水至全量；

[0124] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环；

[0125] (6) 过滤:将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,灌封；

[0126] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0127] 经测定,水解杂质 0.046%,平均粒径 182nm。

[0128] 实施例 7

[0129]

处方	用量	% (w/v)	功能
式 (1) 化合物	100g	10	活性成分
大豆油	100g	10	油相
中链甘油三酯	100g	10	油相
甘油	22.5g	2.25	等渗调节剂
磷脂酰胆碱	12g	1.2	乳化剂

[0130]

磷脂酰乙醇胺	1.2g	0.12	乳化剂
注射用水	至 1000ml		水相

[0131] 乳剂制备的一般步骤描述如下：

[0132] (1) 取注射用水,加热至 65℃,加入甘油溶解,作为水相；

[0133] (2) 取大豆油和中链甘油三酯,加热至 65℃,加入磷脂和式(1)化合物,搅拌溶解,作为油相;

[0134] (3) 在高速剪切下,将油相加入 65℃的水相中,高速剪切速度 10000rpm,时间 10min,形成初乳;

[0135] (4) 调节初乳 pH 值 6.7,加注射用水至全量;

[0136] (5) 将初乳转移至高压均质机中乳化,均质压力 1000bar,3 个循环;

[0137] (6) 过滤:将精乳经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,灌封;

[0138] (7) 湿热灭菌 (F0>8),即得。

[0139] 经测定,水解杂质 0.051%,平均粒径 207.4nm。