



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1303278 B

(45) 授权公告日 2010.06.23

(21) 申请号 99806711.3

(22) 申请日 1999.03.29

(30) 优先权数据

60/079,809 1998.03.30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2000.11.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US1999/006746 1999.03.29

(87) PCT申请的公布数据

W099/49846 EN 1999.10.07

(73) 专利权人 斯凯伊药品加拿大公司

地址 加拿大魁北克省

(72) 发明人 S·克汉 G·W·帕斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 周慧敏

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

审查员 刘启明

权利要求书 2 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

制备水不溶性物质微粒的组合物和方法

(57) 摘要

采用包被或粘附到水不溶性化合物表面上的天然或合成磷脂、一种带电表面改性剂诸如高度纯化的带电磷脂和一种嵌段共聚物的组合,制备产生亚微米和微米大小的水不溶性或水溶性差的药物或其它工业上有用的不溶性化合物的稳定粒子的组合物和方法。带电表面改性剂和嵌段共聚物的组合使得可以形成并稳定所述亚微米和微米大小的化合物粒子所述带电磷脂提供静电稳定,而所述嵌段共聚物提供立体稳定而使其稳定化,因此防止这些粒子进行粒子生长、聚集或絮凝。

1. 药用组合物,包含容重平均粒度直径为约 0.05 微米至约 10 微米的水不溶性或水溶性差的药物的静电和立体稳定粒子,所述粒子包被有下列物质的混合物:(i)0.01-50% (重量)的蛋或大豆磷脂,盐化或脱盐的蛋或大豆磷脂,氢化或部分氢化的蛋或大豆磷脂,天然的、半合成的或合成的蛋或大豆磷脂,或其组合;(ii)0.01-5.0% (重量)高度纯化的带电磷脂表面改性剂和(iii)0.01-20% (重量)环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物,其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂选自磷脂酰甘油,磷脂酰肌醇,磷脂酰丝氨酸,磷脂酸及其盐,棕榈酰-油酰-磷脂酰-甘油,二肉豆蔻酰磷脂酰甘油钠盐或它们的组合;其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂提供静电稳定,而所述环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物提供立体稳定,使奥斯特瓦尔德熟化和粒子聚集产生的粒子增长最小,并保证小粒子的形成。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述嵌段共聚物衍生自环氧乙烷和环氧丙烷、或衍生自将环氧乙烷和环氧丙烷连续加入乙二胺中的四官能嵌段共聚物或为其组合。

3. 权利要求 1 的组合物,其中所述(i)的存在量为 0.05-20% (重量)。

4. 权利要求 1 的组合物,其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂的存在量为 0.05-1.0% (重量)。

5. 权利要求 2 的组合物,其中所述嵌段共聚物的存在量为 0.1-10% (重量)。

6. 权利要求 1 的药用组合物,为用于静脉内、动脉内、肌内、皮内、皮下、关节内、脑脊髓、硬膜外、肋内、腹膜内、肿瘤内、膀胱内、损害区或结膜下给药的注射用形式。

7. 权利要求 1 的组合物的悬浮液、喷雾干燥粉剂、冻干粉颗粒剂或片剂。

8. 包含权利要求 1 的组合物硬或软凝胶胶囊制剂。

9. 提高与水混合的药用组合物中微粒形成速率的方法,所述组合物包含表面已包被磷脂的水不溶性或水溶性差的药物的粒子,所述方法包括:

在下列(i)、一种高度纯化的带电磷脂表面改性剂和一种环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物存在下均化或微流化所述药物,以产生包被的药物微粒,其中所述(i)为蛋或大豆磷脂,盐化或脱盐的蛋或大豆磷脂,氢化或部分氢化的蛋或大豆磷脂,天然的、半合成的或合成的蛋或大豆磷脂,或其组合;和所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂选自磷脂酰甘油,磷脂酰肌醇,磷脂酰丝氨酸,磷脂酸及其盐,棕榈酰-油酰-磷脂酰-甘油,二肉豆蔻酰磷脂酰甘油钠盐或它们的组合;

其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂提供静电稳定,而所述环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物提供立体稳定,以使奥斯特瓦尔德熟化和粒子聚集产生的粒子增长最小,从而产生容重平均粒度直径为约 0.05 微米至约 10 微米的粒子;

且其中,在所述(i)的存在下,所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂稳定剂与所述静电稳定环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物的结合效应产生比使用二者其一更小的最终粒度,条件是表面改性剂的总重量百分比保持恒定。

10. 提高与水混合的药用组合物中微粒形成速率的方法,所述组合物包含水不溶性或水溶性差的药物的粒子,所述方法包括:

在下列(i)、(ii)和(iii)的混合物存在下均化和微流化所述药物,其中(i)0.01-50% (重量)蛋或大豆磷脂,盐化或脱盐的蛋或大豆磷脂,氢化或部分氢化的蛋或大豆磷脂,天然的、半合成的或合成的蛋或大豆磷脂,或其组合、(ii)0.01-5.0% (重量)高度纯化的带电磷脂表面改性剂和(iii)0.01-20% (重量)立体稳定的环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共

聚物,其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂选自磷脂酰甘油,磷脂酰肌醇,磷脂酰丝氨酸,磷脂酸及其盐,棕榈酰-油酰-磷脂酰-甘油,二肉豆蔻酰磷脂酰甘油钠盐或它们的组合;

其中所述高度纯化的带电磷脂表面改性剂提供静电稳定,而所述环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物提供立体稳定,以使奥斯特瓦尔德熟化和粒子聚集产生的粒子增长最小,从而产生容重平均粒度直径约 0.05 微米至约 10 微米的粒子;

且其中在所述 (i) 存在下,所述静电稳定环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物和所述带电磷脂表面改性剂稳定剂的联合效应产生比使用二者之一更小的最终颗粒大小,条件是表面改性剂的总重量百分比保持恒定。

## 制备水不溶性物质微粒的组合物和方法

[0001] 本申请要求于 1998 年 3 月 30 日提交的临时申请序号 60/079, 809 的权益, 其说明书通过引用结合到本文中。

[0002] 本发明涉及产生亚微米和微米大小的水不溶性或水溶性差的药物或其它工业有用的不溶性化合物的稳定粒子的组合物和方法。本发明的组合物包括包被或附着在所述水不溶性化合物粒子表面上的天然或合成磷脂、带电表面改性剂诸如高度纯化的带电磷脂和嵌段共聚物的组合。带电表面改性剂和嵌段共聚物的组合使得可以形成所述亚微米和微米大小的化合物粒子并使之稳定, 即通过所述带电磷脂表面改性剂提供静电稳定, 且所述嵌段共聚物提供立体稳定而实现稳定, 因此防止这些粒子进行粒子生长、聚集或絮凝。

[0003] 发明背景

[0004] 制药工业和其它基于生物学的工业极需将水不溶性或水溶性差的物质配制为用于口服、可注射、吸入和眼用传递途径的制剂。水不溶性化合物是在水中溶解性差的化合物, 即生理 pH(6.5-7.4) 下其溶解性 < 5mg/ml。其水溶性优选 < 1mg/ml, 更优选 < 0.1mg/ml。理想的是所述药物在水中作为分散体是稳定的; 否则可能需要冻干或喷雾干燥的固体形式。

[0005] 本文所用的“微 (micro)”是指直径从纳米至微米的粒子。本文所用的微粒 (microparticle) 是指不规则的、非球形或球形的固体粒子。含有这些微粒的制剂提供优于未配制的非超微药物粒子的某些特殊的优点, 包括胃肠道吸收差的药物的口服生物利用度提高、研制出目前仅得到口服剂型的注射用制剂、目前用有机溶剂制备的低毒注射用制剂、目前通过每日注射或恒定输注给药的肌肉注射用药物的缓释以及制备在其它情况下不能配制用于鼻用或眼用的吸入的、眼用药物制剂。

[0006] 如在美国专利 5, 091, 188、5, 091, 187 和 4, 725, 442 中描述的目前用于传递不溶性药物的技术, 集中于或者 (a) 用天然或合成磷脂包被小药物粒子, 或者 (b) 将所述药物溶于合适的亲脂载体中并形成用天然或半合成磷脂稳定的乳液。这些制剂的缺点之一是: 因为称为“奥斯特瓦尔德熟化”或粒子生长的溶解和再沉淀现象, 悬浮液中的某些药物粒子倾向于随时间的进程而生长, 当溶剂被溶质饱和时, 较大的粒子生长并甚至变得更大, Luckham, Pestic. Sci., (1999) 25, 25-34。

[0007] 如一系列专利中描述的, 另一方法利用浊点改变剂 (modifier)。在 U. S. 5, 298, 262、5, 326, 552、5, 336, 507、5, 304, 564 和 5, 470583 中, 已在溶解性差的药物或诊断剂表面上既吸附了一种浊点改变剂, 又吸附了一种非交联非离子表面活性剂。浊点改变剂的作用是提高所述表面活性剂的浊点, 使得所得的毫微型颗粒在 121°C 热灭菌时抗粒度增大。

[0008] 发明描述

[0009] 本发明的焦点是: 用静电和立体稳定组合制备亚微米至微米大小的粒子, 所述静电和立体稳定组合采用至少一种带电表面改性剂和至少一种嵌段共聚物, 并且用天然磷脂包被粒子。以该方式, 通过加入静电和立体稳定材料的组合, 控制粒度的增大, 并因此控制贮藏稳定性。

[0010] 除天然磷脂外使用这种特定的静电稳定剂和立体稳定剂的组合的特征在于,与不用能量输入相同的表面活性剂而单独使用磷脂所能够达到的容重平均粒度 (volume weighted mean particle size) 值相比,能够导致该数值较小,并且提供在储藏时抗粒度增大的组合物。。为了达到本发明的优点,在粒度减小或沉淀时所述天然磷脂和稳定剂必需都存在。

[0011] 本发明的另一方面包括溶解性差或不溶性药物诸如环孢菌素的自由流动粉末以及这些粉末的固体剂型,例如压制片剂等形式。我们已经意外地发现微粒制剂表现出如下数据所表明的增强的稳定性。

[0012] 虽然我们不希望受限于任何特定的理论,但看来这些表面改性剂亦即磷脂和一种或多种表面活性剂,一般吸附到药物粒子表面上,并且 (a) 将亲脂表面转化为位阻 / 稳定性增加的亲水表面,以及 (b) 可能改变表面的  $\xi$  电势,使得电荷排斥的稳定化更强。此中所述方法中所用的表面改性剂的浓度通常高于其临界胶束浓度 (CMC),因此当形成亚微米至微米粒子时,通过稳定所述小粒子以防止再聚集,而促进亚微米至微米粒子的形成。

[0013] 用本领域已知的一种方法或方法的组合,将磷脂和表面改性剂以足以延迟药物粒子生长的量吸附至药物粒子表面,将药物的平均粒度从 5-100  $\mu$  减小为亚微米和微米大小的粒子,所述方法诸如超声处理、均化、碾磨、微流化、沉淀或从超临界流体再结晶或沉淀,并且在随后作为悬浮液或固体剂型贮藏时,维持亚微米和微米粒子。

[0014] 例如通过冻干、流体干燥或喷雾干燥,可以将通过本发明制备的制剂干燥为粉末,可以将所述粉末再悬浮或填入胶囊中,或加入片剂生产领域中已知的粘合剂和其它赋形剂,从而转化为颗粒剂或片剂。

[0015] 我们所谓的工业上有用的不溶性或溶解性差的化合物包括:生物学上有用化合物、成像剂、药用化合物,特别是用于人类医学和兽医方面的药物。水不溶性化合物是在水中溶解性差的化合物,即在 5-8 的近中性 pH 下其溶解性低于 5mg/ml,尽管水溶性可以低于 1mg/ml,甚至低于 0.1mg/ml。

[0016] 某些优选的水不溶性药物的实例包括免疫抑制剂诸如包括环孢菌素(环孢多肽 A)的环孢多肽、免疫活性剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗肿瘤药、镇痛剂、消炎药、抗生素、抗癫痫药、麻醉剂、安眠药、镇静剂、抗精神病药物、安定药、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗惊厥药、拮抗剂、神经元阻断剂抗胆碱药、拟胆碱药、抗毒蕈碱剂、毒蕈碱药物、肾上腺素能阻断剂和抗心律不齐药、抗高血压药、激素和营养素。在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 18 版,1990,Mack Publishing Co. Philadelphia, PA 中可以找到这些药物和其它合适药物的详细描述。

[0017] 所述磷脂可以是任一天然存在的磷脂或磷脂混合物,此中有时称为“市售”磷脂,诸如蛋或大豆磷脂或其组合。所述磷脂可以被盐化或脱盐,可以被氢化或部分氢化,或是天然的、半合成的或合成的。市售磷脂的实例包括但不限于卵磷脂 P123(Pfanstiehl)、Lipoid E80(Lipoid);和氢化大豆磷脂 Phosphlipon 90H 和 100H(Natterman) 和纯度为 99%的蛋和大豆磷脂酰胆碱(Avanti Polar Lipids)。所述组合物中磷脂的存在量的范围为 0.01-50%,最好为 0.05-20%。

[0018] 用于本发明的嵌段共聚物表现出刷状界面构象的对所述颗粒潜在的立体稳定。合适的嵌段共聚物包括 polaxomer, 诸如 Pluronic™ F68、F108 和 F127, 它们是环氧乙烷和环氧

丙烷的嵌段共聚物,可得自 BASF ;和 poloxamine, 诸如 Tetronic™ 908 (T908、T707、T909、T1107 和 T1307), 它们是衍生自将环氧乙烷和环氧丙烷连续加入乙二胺中的四官能嵌段共聚物,可得自 BASF。在本发明的一个优选方面,当需要自由流动的制剂时,嵌段共聚物本身将为粉末。嵌段共聚物的量为 0.01-20%,最好为 0.1-10%。

[0019] 用于本发明的带电表面改性剂是高度纯化的磷脂,或者分离自天然产物或者是合成制备的。例如,市售磷脂酰胆碱含有小百分比的带电磷脂,诸如磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇 (inosite)、磷脂酰丝氨酸和磷脂酸及其盐。其它带电磷脂包括棕榈酰-油酰-磷脂酰-甘油 (POPG) 和二肉豆蔻酰磷脂酰甘油钠盐 (DMPG)。可以使用带电磷脂的组合。这些材料以相对小的量存在,用来允许较小粒子的形成并抑制聚集。带电磷脂的量的范围为 0.01-5.0%,最好为 0.05-1.0%。

[0020] 我们认为,当表面改性剂组合涉及本发明时,其功能是 (a) 抑制奥斯特瓦尔德熟化并因此维持粒度, (b) 提高贮藏稳定性,最大限度地减少聚集和沉积,并在冻干和重建期间减少粒子生长; (c) 坚固地附着或包被至水不溶性药物粒子的表面,并因此改变所得制剂中所述粒子和液体之间的界面; (d) 增加水不溶性药物粒子和液体之间的界面相容性; (e) 由于亲水部分插入水溶液中,而亲脂部分强烈吸附在所述水不溶性药物粒子表面上,从而可能使其自身优先定向;和 (f) 当采用粒度减小设备或沉淀形成粒子时,防止小粒子聚集而回复到较大的粒子。

[0021] 因为这些小粒子的表面性质不同,所以根据选定的药物或活性剂,应该预期在带电表面改性剂、尤其是嵌段共聚物的身份和类型方面的变化相当大。在根据经验试验来鉴定产生所需粒度和在贮藏时随时间变化的所需度稳定性的体系和组合后,最具优势的用于所述不溶性药物的试剂是显而易见的。

[0022] 可以采用各种方法,生产这些稳定的亚微米和微米大小的粒子,包括将所述不溶性物质与带电表面改性剂和嵌段共聚物混合,然后超声处理、碾磨、均化、微流化;或采用抗溶剂 (antisolvent) 从所述物质的溶液中沉淀以及在所述磷脂和表面活性剂存在下的溶剂沉淀。可以加入甘露醇和其它双糖以及其它试剂,以将最终制剂调节至等渗,并且在干燥期间用作稳定助剂。

[0023] 除非另有说明,否则本文报道的所有份数和百分比均为每单位体积的重量 (w/v), 其中分母中的体积代表所述体系的总体积。直径的大小以毫米 ( $\text{mm} = 10^{-3}$  米)、微米 ( $\mu\text{m} = 10^{-6}$  米)、纳米 ( $\text{nm} = 10^{-9}$  米) 或埃单位 ( $= 0.1\text{nm}$ ) 给出。体积以升 (L)、毫升 ( $\text{ml} = 10^{-3}\text{L}$ ) 和微升 ( $\mu\text{l} = 10^{-6}\text{L}$ ) 给出。按体积稀释。所有的温度均以摄氏度报道。本发明的组合物可以包含所提出的材料、或基本上由其组成或由其组成,而所述过程或方法可以包括提出的用所述材料的步骤、或基本上由所述步骤组成或由所述步骤组成。

[0024] 参考以下优选的实施方案进一步解释本发明。以下通用方法用于所述实施例;注意例外。

[0025] 预混料的制备。首先用手动混合器,将市售磷脂、甘露醇、带电表面改性剂和嵌段共聚物与水混合。此后将所述药物加入该混合物中,于室温下混合 10-30 分钟。在环孢多肽的情况下,用 1N NaOH 将 pH 调至 7.5-8.0,然后用冰浴将预混料冷却至  $12^{\circ}\text{C}$ 。环孢菌素批料的规模为 200g, ursodiol 的批料规模为 50g,而非诺贝特的批料规模为 200g。

[0026] 加工条件. 将预混料于恒定温度和压力下用高压装置 (亦即在微流化床或均化器

中) 加工, 使制剂在经受剪切、空化、冲击和磨损。

[0027]

制剂类型	加工机器	于操作压下的 总通过次数	平均压力 (kPsi)	平均温度 (C)
环孢菌素	AvestinC-50 均化器	200	18	10
ursodiol	AvestinC-5 均化器	100	18	13
非诺贝特	微流化床 M110H	50	18	5

[0028] 一次“通过”定义为制剂通过加工机器不同元件的一个循环。每种机器的“通过次数”或循环如下：

[0029] Avestin C-50 和 Avestin C-5 : 将制剂置于入口储蓄器中, 然后通至均化阀, 接着通至热交换器, 然后返回入口储蓄器。正是均化阀, 使制剂经受剪切力、空化、冲击和磨损。

[0030] M110H: 首先使制剂通过旁通回路 (bypass loop) 20 次, 定义如下: 入口储蓄器至辅助加工组件至热交换器, 然后返回入口储蓄器。然后使所得的制剂通过相互作用室回路, 定义如下: 入口储蓄器至辅助加工组件至相互作用室回路至热交换器, 然后返回入口储蓄器。正是在相互作用室回路使制剂经受剪切力、空化、冲击和磨损。加工后, 收集每种制剂, 并置于管制瓶中用于稳定性试验。“MP”表示属于 0.05-10 微米范围内的微粒。

[0031] 描述 5 种不同类型的稳定性试验如下：

[0032]

稳定性试验	描述
4C	样品贮藏于 4°C (控温)
25C	样品贮藏于 25°C (控温, 60% 的相对湿度)
25C(2)	样品贮藏于室温 - 仅环孢菌素
40C	样品贮藏于 40°C (控温)
振摇	将样品于室温下置于振摇台上。振摇速率为 100rpm-110rpm。
热循环	如下定义一个循环: 样品贮藏于 4°C 2-4 天, 然后于 40°C 贮藏 2-4 天。

[0033] 实施例 1

[0034] 立体和带电表面改性剂对粒度减小的影响。这些试验表明, 在磷脂存在下, 与单独使用立体和带电稳定剂中任何一种相比, 这两种稳定剂的组合得到更小的最终粒度。在所

有情况下,表面改性剂(市售磷脂、嵌段共聚物、带电表面改性剂)的总重量百分比保持恒定。

[0035]

表 1.1 - MP 环孢菌素数据(5% w/w 超微环孢菌素、5.5%甘露醇)

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Pluronic F68	通过次数	粒度(微米)
1	10	0	0	209	2.62
2	9.5	0.5	0	217	1.20
3	9.0	0	1.0	177	1.77
4	8.7	0.45	0.95	210	1.08

表 1.2 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DPPE	w/w% Tetronic 908	通过次数	粒度(微米)
1	2.4	0	0	127	1.36
2	1.6	0	0.8	107	1.15
3	2.0	0.4	0	106	1.34
4	1.41	0.28	0.72	102	1.06
5	0	0.4	2.0	104	1.37

表 1.3 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、5.5%甘露醇)

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	通过次数	粒度(微米)
1	4.0	0	0	70	0.95
2	3.0	0	1.0	70	0.86
3	3.6	0.4	0	70	0.85
4	2.77	0.31	0.92	70	0.82



[0036] 环孢菌素、ursodiol 和非诺贝特的数据表明,在带电表面改性剂和嵌段共聚物存在下,粒度的减小在磷脂包被的微粒中最大。

[0037] 实施例 2

[0038] 立体和带电稳定剂的存在对粒度减小速率的影响。当制剂通过均化器时,制剂粒子的平均直径的大小减小。已经发现将平均直径与通过次数相联系的经验性关系:

[0039] 平均直径 =  $K / (\text{通过次数})^a$

[0040] 以上公式也可以用来确定需要进行多少次通过,才将平均直径降至 1 微米:达到 1 微米的通过的次数 =  $(K)^{1/a}$ 。这些数据证明,立体和带电稳定剂提高粒子形成的速率。

[0041]

**表 2.1 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、 5.5%甘露醇)**  
粒度减小的速率 - 200 g 一批, 在微流化床 M110H 上

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	计算的达到 1 微米的 通过次数*
1	4.0	0	0	44
2	3.0	0	1.0	33
3	3.6	0.4	0	37
4	2.77	0.31	0.92	27

**表 2.2 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、 5.5%甘露醇)**  
粒度减小的速率 - 50 g 一批, 在均化器 Avestin C5 上

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DPPE	w/w% Tetriconic 908	计算的达到 1 微米的 通过次数*
1	2.4	0	0	305
2	1.6	0	0.8	158
3	2.0	0.4	0	261
4	1.41	0.28	0.72	134
5	0	0.4	2.0	230

[0042] ursodiol 和非诺贝特的数据表明, 在带电表面改性剂和嵌段共聚物存在下, 在磷脂包被微粒的生产中, 粒度的减小速率最大。

[0043] 实施例 3

[0044] 立体和带电表面稳定剂对粒子稳定性的影响。这些数据证明,带电磷脂和嵌段共聚物的组合提供对抗制剂中粒子奥斯特瓦尔德熟化和聚集的稳定性。

[0045]

## 环孢菌素

表 3.1 - MP 环孢菌素数据(5% w/w 超微环孢菌素、5.5%甘露醇)  
室温下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Pluronic F68	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	10	0	0	2.62	8.07	66
2	9.5	0.5	0	1.20	1.64	61
3	9.0	0	1.0	1.77	6.74	53
4	8.7	0.45	0.95	1.08	1.24	51

立体和静电稳定剂作用的组合提供最佳稳定性, 并防止或最大限度地减小由奥斯特瓦尔德熟化和粒子聚集这两者引起的粒子生长。

## Ursodiol

表 3.2 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)  
4C 下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DPPE	w/w% Tetronic 908	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	2.4	0	0	1.36	1.52	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.20	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.33	27
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13	26
5	0	0.4	2.0	1.37	1.34	13

[0046]

表 3.3 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)  
室温下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DPPE	w/w% Tetronic 908	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	2.4	0	0	1.36	1.51	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.19	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.55	29
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13	26
5	0	0.4	2.0	1.37	1.44	24

表 3.4 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)  
40C 下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DPPE	w/w% Tetronic 908	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	2.4	0	0	1.36	1.51	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.23	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.35	27
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.12	26
5	0	0.4	2.0	1.37	1.35	20

[0047]

表 3.5 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)  
室温下的振荡稳定性数据

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Tetronic 908	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	2.4	0	0	1.36	-	-
2	1.6	0	0.8	1.15	1.17	15
3	2.0	0.4	0	1.34	1.36	7
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.09	7
5	0	0.4	2.0	1.37	1.37	7

表 3.6 - MP Ursodiol 数据(10% w/w Ursodiol、5.5%甘露醇)  
热循环稳定性数据(3个循环后)

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Tetronic 908	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)
1	2.4	0	0	1.36	-
2	1.6	0	0.8	1.15	1.21
3	2.0	0.4	0	1.34	1.36
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13

用静电和立体表面活性剂的组合制备的样品(实施例 4)在所有条件下均显示良好的稳定性。

[0048]

表 3.7 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、5.5%甘露醇)

4C 下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	4.0	0	0	0.95	3.59	30
2	3.0	0	1.0	0.86	1.10	33
3	3.6	0.4	0	0.85	2.91	33
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.17	32

表 3.8 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、5.5%甘露醇)

25C 下的粒度

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	4.0	0	0	0.95	6.47	30
2	3.0	0	1.0	0.86	1.32	29
3	3.6	0.4	0	0.85	8.10	29
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.39	28

[0049]

表 3.9 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、5.5%甘露醇)  
振荡稳定性数据

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	天数
1	4.0	0	0	0.95	3.53	8
2	3.0	0	1.0	0.86	1.27	7
3	3.6	0.4	0	0.85	2.86	7
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.32	7

表 3.10 - MP 非诺贝特数据(10% w/w 非诺贝特、5.5%甘露醇)  
热循环稳定性数据

样品	w/w% Lipoid E80	w/w% DMPG	w/w% Poloxamer 407	初始大小 (微米)	最终大小 (微米)	循环数
1	4.0	0	0	0.95	3.59	3
2	3.0	0	1.0	0.86	2.26	3
3	3.6	0.4	0	0.85	8.61	3
4	2.77	0.31	0.92	0.82	2.54	3

[0050] 用带电和立体表面改性剂的组合制备的样品(实施例 4)在所有条件下均显示出良好的稳定性。



[0051] 在形成微米至亚微米大小的磷脂包被的微粒期间,带电和立体表面改性剂的存在保证高速生长粒度最小化的粒子。此外,立体稳定剂和静电稳定剂效应的组合提供最佳稳定性并防止或最大限度地减少由于奥斯特瓦尔德熟化和粒子聚集两者引起的粒子生长。另外,带电表面改性剂看来可能主要促使粒度减小,而立体改性剂主要对稳定性产生影响。

[0052] 以上数据证实,在微米至亚微米大小的磷脂包被微粒形成期间,带电和立体表面改性剂的存在保证高速生产粒度最小化的粒子。

[0053] 以下材料用于以上实施例中:

[0054]

全称	缩写	表面改性剂类别	稳定性类型
Lipoid E-80	LipE80	磷脂	
1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-[磷酸-rac-(1-甘油)](钠盐)	DMPG	带电	静电
1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	DPPE	带电	静电
Pluronic F127 (也称为 Poloxamer 407)	PF127	嵌段共聚物	立体
Tetronic 908	T908	嵌段共聚物	立体
Pluronic F68 (也称为 Poloxamer 188)	PF68	嵌段共聚物	立体

[0055]

表 2 - 供应商一览表		
名称	供应商	地点
环孢菌素	North China Pharmaceutical Company	中国
Ursodiol	Tokyo Tanabee	日本东京
非诺贝特	Laboratorio Chimico Internazionale s.p.a.	意大利, 米兰
Lipoid E-80	Lipoid GMBH	Ludwigshafen, 德国
DMPG, DPPE	Avanti Polar Lipids	Alabaster, Alabama, 美国
Tetronic 和 Pluronic 嵌段共聚物	BASF	Mount Olive, New Jersey, 美国