

[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 200410070642.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287773C

[22] 申请日 2004. 7. 27

[21] 申请号 200410070642.5

[73] 专利权人 江苏万高药业有限公司

地址 226100 江苏省海门市经济开发区定
海路 688 号

[72] 发明人 徐新盛 文艳秋

审查员 宋江秀

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种鸦胆子油软胶囊制剂

[57] 摘要

本发明提供鸦胆子油的新剂型—软胶囊，其中鸦胆子油负载于乳剂型、自乳化型、包合物型、磷脂复合物型或普通溶液型的内容物中。所述软胶囊能显著增强鸦胆子油的有益效果，比目前市售产品有显著的稳定性和治疗优点。

1. 一种鸦胆子油软胶囊制剂，所述鸦胆子油负载于乳剂型、包合物型、磷脂复合物型、或脂质体型的内容物中，其中

当内容物为乳剂时，含有天然或合成乳化剂，所述乳化剂选自：聚氧乙烯失山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物、卵磷脂、豆磷脂、明胶、纤维素及其混合物；

当内容物为包合物时，其中含有 β -环糊精及其衍生物；

当内容物为磷脂复合物或脂质体时，其中含有天然或合成磷脂，所述磷脂选自：卵磷脂、豆磷脂、磷脂酰乙醇胺、脑磷脂、胆固醇乙酰酯、牛胆酸钠、蛋磷脂酰胆碱、合成二棕榈酰-DL- α 磷脂酰胆碱、合成磷脂酰丝胺酸、磷脂酰肌醇、神经鞘磷脂、鞘髓磷脂、二鲸蜡磷酸酯、二肉豆蔻酰卵磷脂、硬脂酰胺、或它们的混合物；

其中鸦胆子油占内容物重量 10-99%。

2. 如权利要求 1 的软胶囊制剂，所述内容物为乳剂型，并且含有天然或合成乳化剂，所述乳化剂选自：吐温-80、司盘-60、泊洛沙姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲壳素、甲壳糖及其混合物

3. 如权利要求 1 的软胶囊制剂，所述内容物为包合物型，所述内容物中还含有选自木糖醇、肌醇、乳糖醇、甘油、丙二醇或者它们的混合体系的多元醇类。

4. 如权利要求 1 的软胶囊制剂，所述内容物为磷脂复合物型，所述内容物中还含有胆固醇、二氢胆固醇、大豆甾酰糖苷、大豆甾醇、麦角固醇、或它们的混合物。

一种鸦胆子油软胶囊制剂

技术领域

本发明涉及一种药物软胶囊制剂，尤其是涉及一种含有鸦胆子油的药物制剂，其能显著增强鸦胆子油的有益效果。

背景技术

鸦胆子，别名“老鸦胆”。从20世纪80年代初，继沈阳药科大学研究者发现鸦胆子具有显著的生理活性以来，现已被广泛用于治疗癌症和肿瘤，特别是对各期癌症例如食道癌、胃癌、肠癌和肝癌的疗效极佳。鸦胆子的成份可分为水溶性和脂溶性两部分，其中对脂溶性部分的研究较为充分。鸦胆子油为棕黄色、澄明的油状液体，其中的主要活性成分为油酸和亚油酸，二者均为不饱和脂肪酸，被认为是抗肿瘤的活性成份（汤涛等，中国药理学通报，2001,17(5): 534-9）。

目前临床应用的鸦胆子油主要以液体形式提供，例如以鸦胆子石油醚提取物为原料，采用精制大豆磷脂为乳化剂制成的水包油型鸦胆子油乳剂。但是，多年的生产和临床实践证明，已有的鸦胆子油剂型例如静脉乳注射液和口服乳液均存在着一定的缺陷。例如，静脉乳注射液的工艺不稳定，温度、乳化时间和生产设备都对产品质量易产生影响而造成乳粒不均匀；产品质量不稳定，贮存中易出现油、水分层、破裂、转相、絮凝和败坏等现象而无法使用；贮存条件较为苛刻，要避光、在温度 $6 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 范围内保存；使用期限短，仅为1年，而且在实际使用中受环境影响大，经常在有效期内即失效或性状不合格等等。

鉴于静脉乳注射液在临床使用中出现静脉炎、血管硬化、血管瘤等不需要而且严重到影响使用的副作用（刘乃清等，华西药学杂志 1999，

14(1):39; 甄健存等, 中国医院药学杂志, 1995, 15(2):84), 有人开发了鸦胆子油口服乳剂, 但是它也属于热力学不稳定体系, 尤其是经过与注射液一样的灭菌过程后, 其物理稳定性差, 工艺和产品质量均不稳定。有学者对上述剂型进行改良, 例如采用水溶性惰性辅料, 经喷雾干燥法、冷冻干燥法或吸收干燥法把 O/W 或 W/O 型乳剂制成干燥乳剂颗粒, 加入水后可迅速均匀地分散于水中, 成为一种稳定性良好的再生乳剂。然而, 这种产品依然对光、湿、热不稳定, 而且在光照、高温、高湿条件下从外观到含量均有明显变化 (武凤兰等, 中国药学杂志, 1999, 34(2): 101-104)。

值得注意的是, 上述剂型改良均没能有效地改善鸦胆子油口服制剂的腥臭味和油腻感。研究表明, 即使加入大量的矫味剂也不能明显改进鸦胆子油特有的腥臭味。尤为不利的是, 放化疗治疗通常都会诱发患者呕吐, 而服用鸦胆子油口服制剂会进一步加重这种痛苦, 使患者的治疗依从性显著降低, 不利于临床治疗工作的顺利开展。另外, 口服乳液或颗粒剂还存在单位定量不准确且容易使药物污染等缺陷。

与其他剂型相比, 软胶囊剂具有生物利用度高、密封性好、含量准确、外形美观等特点。众所周知, 鸦胆子油的理化特性使之很适宜制成软胶囊剂, 然而现有技术中并没有相关的教导。本发明人经过研究后发现, 将鸦胆子油制成软胶囊剂, 需要克服一些困难, 例如贮存期内崩解变得不合格、胶囊内发生物质迁移和油性成分渗漏等稳定性问题。对于本领域技术人员而言, 这些问题是难于预料的。迄今为止, 鉴于鸦胆子油理化性质的复杂性及其临床应用中出现的问题, 也没有人对包含鸦胆子油的软胶囊剂的有益效果提供科学的预测。

因此, 本领域迫切需要开发出新的鸦胆子油口服药物剂型, 该制剂应在有效改善产品稳定性的同时, 避免了副作用的出现或将其降低到最低限度。这种药物剂型可提高了患者的治疗依从性, 而且是安全的。

发明内容

本发明提供了鸦胆子油的新剂型——软胶囊，它能显著增强鸦胆子油的有益效果，比目前市售产品有显著的稳定性和治疗优点。同时，本发明提供了一种选择，它提供了一种新的安全产品作为现有技术的替代，这种剂型将是医生高度认可并着力推荐的。

本发明具有如下特性：高度的分散性，优良的贮存稳定性，制剂的变色及劣化被抑制，活性成分从制剂中溶出的速度等制剂特性不发生变化，克服现有产品的一系列缺陷。更为有利地的是，本发明的制剂完全掩盖了鸦胆子油的不良腥臭味，并且定量准确，即使在水的情况下也可以容易地、没有任何不适地给药，显著提高了病人对治疗的顺从性。下面将进一步对本发明作非限制性描述。

活性成分：

在上下文中，活性成分是指鸦胆子油或者鸦胆子油为主要活性成分。按重量计，其含量约占 1-100%，优选 10-95%，和更优选 20-90%。

在上下文中，可以理解的是，所述活性成分还包括采用现有技术，从鸦胆子中提取、精制、分离、纯化出的单一组分（或化学物质）或混合组分，例如鸦胆丁，还可以包括其药学上可以接受的多种形式，包括其衍生物或其各种酯类，例如乙酰鸦胆丁、鸦胆丁磷酸酯。

软胶囊内容物：

所述内含物是指软胶囊(或称胶丸)中的活性成分和/或负载于赋形剂中的活性成分，其中内容物可以下述任一状态而存在。鉴于肿瘤治疗的特殊需要，本发明尤其优选提供乳剂型、自乳化型、包合物型、磷脂复合物型或普通溶液型的内容物来制备软胶囊剂型。这是因为负载于基质和/或赋形剂中的鸦胆子油具有高度的分散性，有效提高了其生物利用度。更为重要的是，软胶囊中的上述形式内容物可作为药物的定向载体，赋予鸦胆子油以器官或组织靶向性，这将利于治疗肿瘤和防止肿瘤扩散和转移。

1)乳剂型 包括普通乳剂、微乳或纳米乳等形式。所述乳剂可以是不透明的乳白色液体,也可以是半透明的液体。液滴的大小范围为 100nm-50 μ m。通常需要加入乳化剂,包括天然及合成的乳化剂,所述乳化剂包括:聚氧乙烯(失山梨醇脂肪酸酯)、聚氧乙烯(氢化)蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物、卵磷脂以及各种胶、纤维素类及其混合物。优选吐温-80、司盘-60、泊洛沙姆、豆磷脂、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲壳素、甲壳糖及其混合物。在本发明的启示下,本领域技术人员很容易确定乳化剂的用量,例如为 10-99%,优选为 30-60%;任选地,可加入辅助乳化剂,例如包括甘油、丙二醇。

2)自乳化型 也可利用自乳化药物传递系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)技术,解决鸦胆子油口服刺激性大、生物利用度差等问题。SEDDS 是由油相、乳化剂和助乳化剂形成的均一、透明溶液,在胃肠道内或 37℃环境、温和搅拌条件下可自发形成乳剂,有效增大油相中药物与胃肠道的接触面积,大大提高药物的生物利用度,同时乳剂还可减少药物对胃肠道的刺激作用,掩盖药物的不良气味。将鸦胆子油制成自乳化软胶囊制剂,使患者用药更加方便。所述油相包括精制油、油酸、亚油酸、肉豆蔻酸异丙酯、油酸乙酯、中链脂肪酸甘油三酯或它们的混合物;所述乳化剂优选为非离子表面活性剂,例如吐温、聚乙二醇及其酯类、磷脂或它们的混合物。在本发明的启示下,本领域技术人员很容易确定乳化剂的用量,例如为 10-99%,优选为 20-65%。

3)包合物 采用适宜辅料将活性成分包合,在溶剂中重新分散成溶液状态。任选包合后,混悬于基质中制成软胶囊。这一方面可提高其稳定性、增加其溶解性,同时也能避免软胶囊中突出的吸湿现象,从而使囊壁更稳定。所述包合辅料包括但不限于环糊精及其衍生物,优选为 β-环糊精、更优选为羟丙基-β-环糊精及其衍生物。在本发明的启示下,本领域技术人员很容易确定乳化剂的用量,例如为 10-99%,优选为 40-70%。任选地,还

可以加入能促进活性成分胃肠道吸收的多元醇类(例如木糖醇、肌醇、乳糖醇、甘油或丙二醇)或者它们的混合体系。

4)脂质复合物 包括脂质复合物、脂质体。可采用本领域已知方法制备包含鹅胆子油的脂质复合物、脂质体,接着再以其他任意形式装入软胶囊中。本发明所用磷脂并不局限于特定种类的磷脂,所述磷脂应与鹅胆子油相容,可以是植物或动物来源的磷脂,包括天然或合成磷脂。示例性磷脂包括但不限于:卵磷脂、豆磷脂、磷脂酰乙醇胺(PE)、脑磷脂、胆固醇乙酰脂,牛胆酸钠、蛋磷脂酰胆碱、合成二棕榈酰-DL- α 磷脂酰胆碱、合成磷脂酰丝胺酸、磷脂酰肌醇、神经鞘磷脂、鞘髓磷脂、二鲸蜡磷酸酯、二肉豆蔻酰卵磷脂、硬脂酰胺及其混合物。在本发明的启示下,本领域技术人员很容易确定乳化剂的用量,例如为10-99%,优选为25-70%。另外,加入固醇对制剂是有利的,所述固醇选自胆固醇、二氢胆固醇、大豆甾酰糖苷、大豆甾醇、麦角固醇及其混合物。有利地,其中还可加入生育酚、维生素E等辅料。

由于上述1)-4)形式的内容物为液态微分散体系,当将其作为内容物填入软胶囊中时,一方面要确保内容物的稳定性,另一发明应保证其中助溶剂/助乳化剂等辅料对软胶囊的稳定性(尤其是软胶囊中的物质迁移)无不良影响。以乙醇和其他挥发性助溶剂为例,它在常温下可透过囊壁挥发,造成囊材软化,这不仅使制剂含量不准确而且影响鹅胆子油的生物利用度。经过深入研究,我们惊奇地发现,在制备乳剂或其他液态微分散体系时加入以下助溶剂/助乳化剂(如多元醇羧酸酯、多羧酸烷基酯、二甲基异山梨醇),不仅降低了软胶囊中的物质迁移,而且使内含物均匀稳定并具有良好的流动性。任选地,还可加入稳定剂(如维生素E、蜂蜡),进一步改善稳定性和流动性,而且还可减少水溶性成分对胶囊壁的渗透作用。

5)普通溶液型 首先是要提供适于配制软胶囊的液体组合物,该组合物应稳定且不降低活性成分的生物利用度。所述液体组合物可以是均一澄

明的精制鸦胆子油溶液，即不引入其他组分，有利于保持有效的治疗浓度并避免个体患者条件的影响。可以理解的是，也可任选加入不改变鸦胆子油的化学性质的分散剂、稀释剂或填充剂、溶剂或表面活性剂等药用辅料，以进一步改善鸦胆子油在软胶囊制备或储存过程中可能出现的分层、聚集或沉淀状态，同时避免了软胶囊体系可能发生的麻烦（例如软胶囊包封不住、药物/溶剂迁移、崩解不合格、内容物性状改变等）。适于本发明的溶剂或表面活性剂例如包括油酸、亚油酸、甘油、丙二醇、维生素E等。适于本发明的分散剂、稀释剂或填充剂包括可药用的动物或/和植物油、精制油以及脂肪油的合成代用品。其中，动物油包括鱼油、牛油、蛙油、羊油、猪油等；植物油包括麻油、茶油、花生油、玉米油、橄榄油、葵花子油、蓖麻油、杏仁油、桃仁油、大豆油、绵子（籽）油、芝麻油等；脂肪油的合成代用品，如：油酸乙酯、苯甲酸苄酯、肉豆蔻异丙醇酯中链脂肪酸甘油三酯或它们的混合物等。另外，还可包括各种棕榈油、蜂蜡、磷脂等。优选中性动物油和植物油，含量为0-99%，优选为10-60%。

6) 凝胶形式 将具有活性成分溶解或混悬于凝胶中，需要加胶凝剂、增溶剂以及表面活性剂等；或者在灌装压制前为溶液状态，经过干燥冷却后成品，即软胶囊的内容物为凝胶状态。适宜的胶凝剂包括预胶化淀粉、磷酸淀粉钠、卡波普、角叉菜胶、果胶、低取代羟丙纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素或者它们的混合物。任选地，所述凝胶剂中还包括粘合剂、湿润剂、表面活性剂等药用辅料。

可以理解的是，也可采用固体或半固体状态的活性药物，或者将上述液态或混悬物形式进一步处理成固体或半固体状态，任选加入相应赋形剂或稀释剂，直接填装或挤压入软胶囊中。

其他辅料：

包括助溶剂、混悬剂、抗氧化剂、矫味剂、防腐剂等，其含量占99-0%。

软胶囊囊材：

以适宜的弹性为宜，包括胶料和溶剂，胶料包括明胶、阿拉伯胶、褐藻胶、淀粉胶、江米粟等，优选明胶；一般选择水为溶剂；

为解决软胶囊稳定性差、渗油以及崩解慢的缺点，本发明采取对所选用的胶料控制粘度、含铁量和动力参数来达到严格筛选囊材的目的。

另外，采用在囊材中加入适量增塑剂，成功地克服了上述软胶囊的缺陷。其中增塑剂包括甘油、山梨醇、二甲基硅油、丙二醇、聚乙二醇等，优选甘油、丙二醇或聚乙二醇。

通常，本品囊材的各成分重量组成为比例为：胶料/增塑剂/水=1.0:0.05-2.0:0.1-2.5，优选1.0:0.3-1.0:0.7-1.5；胶液pH在1.0-12.0，优选在2.5-8.0；和最终胶壳含水量在0.5%-25%，优选1%-10%。

为使胶囊更稳定以及感觉更好，可以在胶液中加入适量的防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、芳香剂和色素等。

软胶囊的制备方法：

本发明对鸦胆子油软胶囊的制备方法不作特定限制，可采用本领域常规方法，例如压制法或滴制法(滴丸法)。

具体实施方式

实施例1：含有乳剂形式内容物的软胶囊

将适量的明胶加入溶胶罐中，加入适量配比的80-60℃水，必要时加入防腐剂，遮光剂和着色剂，密闭同时加热，搅拌至融化溶胀完全，加入适量甘油，密闭配胶罐，关闭搅拌，开启真空泵，抽真空，待气泡抽净，即得明胶液。70-50℃保温，备用。

取用石油醚提取的鸦胆子油粗品，水浴加热至80℃，加高岭土适量，加热40分钟，趁热过滤，160℃2小时热处理，即得精制鸦胆子油。

取15g精制豆磷脂、10ml甘油、15g山梨醇，10g维生素E和50ml聚乙二醇-400混合，用剪切机(8000转/分)，搅拌二次，第一次5分钟，第二次2分钟，使其分散均匀，加入温热的精制鸦胆子油100ml，搅拌3次，

每次 2 分钟，使成初乳，再转入到高压均质机匀化 3 次，滤过，取滤液，按压制法，制备得成品。

实施例 2: 含有包合物形式内容物的软胶囊

软胶囊囊材和鸦胆子精制油与实施例 1 相同。

取精制鸦胆子油 1g，加 5ml 石油醚，搅拌至完全溶解；另取 2-羟丙基- β -环糊精 20g，加 20ml 水溶解，搅拌下将鸦胆子油溶液加到 2-羟丙基- β -环糊精的溶液中，制成均匀的环糊精包合物。包合物干燥并挥去石油醚后，加入适量吐温、甘油、山梨醇和蜂蜡，混合均匀，压制即得成品。

经 X-射线衍射法确认，确认制得的药物组合物为包合物形式。

实施例 3: 含有脂质复合物形式内容物的软胶囊

软胶囊囊材和鸦胆子精制油与实施例 1 相同。

取豆磷脂、磷脂酰肌醇、胆固醇、维生素 E 制备脂质体，加入缓冲液配制脂质体溶液，加入鸦胆子油，并用高速剪切均化器进行匀化。加入适量增稠剂以使溶液更稳定。

实施例 4: 含有溶液形式内容物的软胶囊

软胶囊囊材和鸦胆子精制油与实施例 1 相同。

取澄清的精制鸦胆子油 100ml，滤过，取滤液，采用压制法制备软胶囊，经干燥，洗涤，再干燥，分检，包装，得成品。

实施例 5: 含有溶液形式内容物的软胶囊

软胶囊囊材和鸦胆子精制油与实施例 1 相同。

取澄清的玉米油 250g，精制纤维素 30g、7g 维生素 E 和精制鸦胆子油 100ml 混合，搅拌二次使其均匀，滤过，取滤液，采用压制法制备软胶囊，

经干燥，洗涤，再干燥，分检，包装，得成品。

以上描述了本发明优选实施方式，然其并非用以限定本发明。本领域技术人员对在此公开的实施方案可进行并不偏离本发明范畴和精神的改进和变化。