



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104352566 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 18

(21) 申请号 201410561146. 3

(22) 申请日 2014. 10. 21

(71) 申请人 河南牧翔动物药业有限公司

地址 451162 河南省郑州市航空港区空港五  
路

(72) 发明人 孙江宏 阮心洁 李敏

(74) 专利代理机构 郑州立格知识产权代理有限  
公司 41126

代理人 田小伍 涂连梅

(51) Int. Cl.

A61K 36/575(2006. 01)

A61K 9/107(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

A61K 31/65(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种水包油型复方金霉素纳米乳

(57) 摘要

一种水包油型复方金霉素纳米乳,属于医药技术领域,所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提取物1~18份、表面活性剂25~45份、助表面活性剂0~20份、金霉素1~20份、油1~20份、水20~70份。本发明的纳米乳的乳液粒径分布较窄,体系透明、稳定性好,有较低的表面张力,具有很好的流动性,服用方便,纳米乳制剂提高了金霉素的溶解度和渗透性,使得药物的生物利用度得到改善;厚朴水提取物与金霉素复合,两者的抗菌能力能够得到相互促进和提升,抗菌效果更加稳定。

1. 一种水包油型复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物 1~18 份、表面活性剂 25~45 份、助表面活性剂 0~20 份、金霉素 1~20 份、油 1~20 份、水 20~65 份。
2. 如权利要求 1 所述复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物 1~12 份、表面活性剂 30~40 份、助表面活性剂 1~10 份、金霉素 5~15 份、油 1~20 份、水 25~60 份。
3. 如权利要求 4 所述复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物 6 份、表面活性剂 32 份、助表面活性剂 4 份、金霉素 7 份、油 11 份、水 40 份。
4. 如权利要求 1-3 任一所述的复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述水为蒸馏水。
5. 如权利要求 1-3 任一所述的复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述表面活性剂为聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、蓖麻油聚氧乙烯醚 40、吐温 80 和泊洛沙姆 188 中的任意一种或与 span80 的混合物。
6. 如权利要求 1-3 任一所述的复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述助表面活性剂选自乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇 400 和丙三醇。
7. 如权利要求 1-3 任一所述的复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述油是大豆油、肉桂醛、甲酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸甘油酯、蓖麻油、菜籽油、亚油酸、丁酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、乙酸乙酯和油酸。
8. 如权利要求 7 所述的复方金霉素纳米乳,其特征在于,所述油是脂肪酸甘油酯。

## 一种水包油型复方金霉素纳米乳

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种水包油型纳米乳——以厚朴水提物和金霉素为有效成分的复方抗菌纳米乳。

### 背景技术

[0002] 金霉素,英文/拉丁名称:Chlortetracycline,氯四环素,Aureomycin。CAS号:57-62-5。EINECS号:200-341-7。分子式: $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$ 。分子量:478.8796。

[0003] 金霉素为四环素类抗生素,许多立克次体属、支原体属、衣原体属、非典型分枝杆菌属、螺旋体对本品敏感。肠球菌属对其耐药。多年来由于四环素类的广泛应用,临床常见病原菌对金霉素耐药现象严重,葡萄球菌等革兰阳性菌及多数肠杆菌科细菌耐药。本品与四环素类不同品种之间存在交叉耐药。其作用机制为:药物能特异性与细菌核糖体30S亚基的A位置结合,抑制肽链的增长和影响细菌蛋白质的合成。

[0004] 金霉素是一种高效广谱抗生素,对多种病原菌有较强的抑制作用,常用于动物各种传染性疾病的治疗。但其在动物肉、奶、蛋等食品中的残留严重威胁人体健康,能引起再生障碍性贫血和粒状白细胞缺乏症等疾病,低浓度的药物残留还会诱发致病菌的耐药性。

[0005] 由于金霉素的副作用比较大,目前市场上已有的金霉素抗菌药物多外用或饲用。然而,金霉素水溶性差,往往难以被机体吸收和运转,生物利用度极差,用作兽药很容易造成给药次数及给药剂量的增加,药物在动物体内残留累积,同样会危害人类健康。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是为了提供一种水包油型复方金霉素纳米乳。

[0007] 基于上述目的,本发明采取了如下技术方案:一种水包油型复方金霉素纳米乳,所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物1~18份、表面活性剂25~45份、助表面活性剂0~20份、金霉素1~20份、油1~20份、水20~65份。

[0008] 所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物1~12份、表面活性剂30~40份、助表面活性剂1~10份、金霉素5~15份、油1~20份、水25~60份。

[0009] 所述纳米乳的重量组成为:厚朴水提物6份、表面活性剂32份、助表面活性剂4份、金霉素7份、油11份、水40份。

[0010] 所述水为蒸馏水。

[0011] 所述表面活性剂为聚氧乙烯40氢化蓖麻油(RH-40)、蓖麻油聚氧乙烯醚40(EL-40)、吐温80和泊洛沙姆188中的任意一种或与span80的混合物。

[0012] 所述助表面活性剂选自乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇400和丙三醇。助表面活性剂除了助溶作用外,助表面活性剂主要是为了调整表面活性剂的亲蒸馏水亲油平衡值(HLB),使得油蒸馏水界面张力进一步降低,增大界膜的油蒸馏水性和刚性。助表面活性剂掺入到界面膜中,能够促进曲率半径很小的膜形成,扩大纳米乳的乳区面积。

[0013] 所述油是大豆油、肉桂醛、甲酸乙酯,油酸乙酯、脂肪酸甘油酯、蓖麻油、菜籽油、亚

油酸、丁酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、乙酸乙酯和油酸。

[0014] 所述油是脂肪酸甘油酯。

[0015] 本发明的纳米乳可通过以下步骤制备：1)按所述重量称取金霉素、油、表面活性剂和助表面活性剂、厚朴水提物和蒸馏水；2)室温条件下将金霉素、表面活性剂和助表面活性剂搅拌均匀得到油相溶液；3)将厚朴水提物溶解在蒸馏水中，得到水相溶液；4)将水相溶液加入到油相溶液中，搅拌均匀得到所述纳米乳，其具体过程为：初期滴加水相溶液时，体系会变粘稠，随着水相溶液的逐渐增加，体系黏稠度增大；当水相溶液的量增大到一定程度后，体系由油包水变为水包油型，其黏度会突然转稀，此时为制备该纳米乳时加入水相溶液的临界点，此时可以继续加入水相溶液，以得到较稀的纳米乳。在制备水相溶液时，也可先取少量水将厚朴水提物溶解，将其加入体系后再加入剩余的水。

[0016] 本发明制得的纳米乳粒径在 25.9 ~ 70.2nm 之间，平均粒径为 48.8nm，可制成口服液直接口服，也可进一步包封在胶囊中或制成冻干粉。

[0017] 纳米乳(nanoemulsion)又称微乳(microemulsion)，是由蒸馏水、油、表面活性剂和助表面活性剂等自发形成的透明或半透明的均相分散体系。一般来说，纳米乳分为三种类型，即水包油型纳米乳(O/W)、油包蒸馏水型纳米乳(W/O)以及双连续型纳米乳(B.C)。纳米乳具有许多其它制剂无可比拟的优点：①为各向同性的透明液体，属热力学稳定系统，经热压灭菌或离心也不能使之分层；②工艺简单，制备过程不需特殊设备，可自发形成，纳米乳粒径一般为 1 ~ 100nm；③黏度低，可减少注射时的疼痛；④具有缓释和靶向作用；⑤提高药物的溶解度，减少药物在体内的酶解，可形成对药物的保护作用并提高胃肠道对药物的吸收，提高药物的生物利用度。

[0018] 本发明中，纳米乳为金霉素提供了良好的溶解环境，口服后可经淋巴吸收，克服了药物在体内的首过效应，从而减少胃肠道不良反应和肝损伤；提高金霉素在机体内的运转和吸收能力，降低肾脏损伤。同时，这种剂型上的转变使得金霉素与厚朴水提物的复合成为可能，从而使药物整体的抗菌能力增加稳定，药效提升。

[0019] 厚朴水提物，英文名称：Magnolia officinalis P.E.，其有效成分为：和厚朴酚、厚朴酚、厚朴总酚。溶于苯、乙醚、氯仿、丙酮，难溶于蒸馏水，易溶于稀碱溶液，得到钠盐。酚羟基易被氧化，而烯丙基则容易进行加成反应。具有特殊的、持久的肌肉松弛作用及强的抗菌作用，可抑制血小板聚集。

[0020] 厚朴水提物为棕褐色至白色精细粉末，气香，味辛辣，微苦。药理作用：传统中医认为厚朴具有消除胸腹满闷、止痛、健胃、下气降逆、止咳、祛除蒸馏水毒、活血化瘀等作用。近年来随着现代医学的发展，发现厚朴酚与和厚朴酚具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抑制吗啡戒断反应等药理作用。

[0021] 厚朴水提物与金霉素复方，两者的抗菌能力能够得到相互促进和提升，制成纳米乳使得药物的生物利用度得到改善。具体而言，本发明的技术方案具有如下优势：

(1)获得的制剂可通过口服给药：金霉素在水中不溶，人体对该药物的转运和吸收极其困难。将其制成纳米乳制剂，极大地提高了金霉素的溶解度和渗透性，口服时可经淋巴吸收，克服了首过效应和分子通过胃肠道时的屏障。

[0022] (2)将金霉素与厚朴水提物有机结合，改善了药物的抗菌效果，提高了药物的治疗能力，制剂整体的抗菌效果更稳定，效果更直接。

[0023] (3) 起效迅速:给药后迅速被网状内皮细胞吞噬,使药物迅速起效,并维持恒定的血药浓度及药理效应,提高药物的生物利用度,同时药效得到增强,药物的用量和使用次数减少。

[0024] (4) 制得的纳米乳粒径分布较窄,体系透明、稳定性好,有较低的表面张力,具有良好的流动性,服用方便。

[0025] (5) 制得的纳米乳还可进一步加蒸馏水稀释,从而制得不同浓度药物含量的纳米乳。

[0026] (6) 本发明采用的配方和方法简单可行,便于大规模工业化生产。

#### 附图说明

[0027] 图 1 是实施例 1 中复方金霉素纳米乳的透射电镜照片;

图 2 是实施例 1 中复方金霉素纳米乳的粒径分布图。

#### 具体实施方式

[0028] 下面结合具体实施例对本发明做进一步说明。

##### [0029] 实施例 1

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 6 份、表面活性剂(EL40) 32 份、助表面活性剂(乙醇) 4 份、金霉素 7 份、油(脂肪酸甘油酯) 11 份、蒸馏水 40 份。

[0030] 其制备方法如下:

- 1) 按上述称取厚朴水提物、表面活性剂、助表面活性剂、金霉素、油和蒸馏水;
- 2) 室温条件下将表面活性剂、助表面活性剂、金霉素、油搅拌均匀得到油相溶液;
- 3) 将厚朴水提物溶解在蒸馏水中,得到蒸馏水相溶液;
- 4) 将蒸馏水相溶液加入到油相溶液中,搅拌均匀即得纳米乳。

##### [0031] 实施例 2

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 5 份、表面活性剂(EL40) 35 份、助表面活性剂(1,2-丙二醇) 5 份、金霉素 5.5 份、油(丁酸乙酯) 14 份、蒸馏水 35.5 份。

[0032] 其制备方法同实施例 1。

##### [0033] 实施例 3

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 4.5 份、表面活性剂(RH40) 40 份、助表面活性剂(丙三醇) 5 份、金霉素 5.5 份、油(乙酸乙酯) 9 份、蒸馏水 36 份。

[0034] 其制备方法同实施例 1。

##### [0035] 实施例 4

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 5 份、表面活性剂(RH40) 25 份、助表面活性剂(乙醇) 15 份、金霉素 6 份、油(肉豆蔻酸异丙酯) 11 份、蒸馏水 38 份。

[0036] 其制备方法同实施例 1。

##### [0037] 实施例 5

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 3.5 份、表面活性剂(吐温 80) 35 份、助表面活性剂(丙三醇) 15 份、金霉素 6.5 份、油(脂肪酸甘油酯) 10 份、蒸馏水

30 份。

[0038] 其制备方法同实施例 1。

[0039] 实施例 6

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 5 份、表面活性剂(吐温 80) 25 份、助表面活性剂(PEG400) 13 份、金霉素 6 份、油(油酸) 12 份、蒸馏水 39 份。

[0040] 其制备方法同实施例 1。

[0041] 实施例 7

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 18 份、表面活性剂(泊洛沙姆 188 25 份、吐温 80 20 份) 45 份、助表面活性剂 0 份、金霉素 1 份、油(大豆油) 1 份、蒸馏水 35 份。

[0042] 其制备方法同实施例 1。

[0043] 实施例 8

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 1 份、表面活性剂(吐温 80) 25 份、助表面活性剂(丙三醇) 15 份、金霉素 10 份、油(油酸乙酯 10 份、甲酸乙酯 10 份) 20 份、蒸馏水 29 份。

[0044] 其制备方法同实施例 1。

[0045] 实施例 9

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 12 份、表面活性剂(吐温 80 20 份、span80 20 份) 40 份、助表面活性剂(PEG400) 1 份、金霉素 5 份、油(亚油酸) 1 份、蒸馏水 41 份。

[0046] 其制备方法同实施例 1。

[0047] 实施例 10

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 1 份、表面活性剂(泊洛沙姆 188) 25 份、助表面活性剂(PEG400) 10 份、金霉素 15 份、油(大豆油 10 份、菜籽油 5 份、蓖麻油 5 份) 20 份、蒸馏水 29 份。

[0048] 其制备方法同实施例 1。

[0049] 实施例 11

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 10 份、表面活性剂(EL-40) 25 份、助表面活性剂(PEG400) 10 份、金霉素 15 份、油(脂肪酸甘油酯) 20 份、蒸馏水 20 份。

[0050] 其制备方法同实施例 1。

[0051] 实施例 12

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 1 份、表面活性剂(泊洛沙姆 188) 25 份、金霉素 4 份、油(肉豆蔻酸异丙酯) 5 份、蒸馏水 65 份。

[0052] 其制备方法同实施例 1。

[0053] 实施例 13

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 5 份、表面活性剂(泊洛沙姆 188 20 份、span80 5 份) 30 份、助表面活性剂(PEG400) 10 份、金霉素 15 份、油(肉豆蔻酸异丙酯) 15 份、蒸馏水 25 份。

[0054] 其制备方法同实施例 1。

[0055] 实施例 14

一种水包油型复方金霉素纳米乳,其重量组成为:厚朴水提物 1 份、表面活性剂(泊洛沙姆 188) 25 份、助表面活性剂(PEG400) 1 份、金霉素 5 份、油(脂肪酸甘油酯) 8 份、蒸馏水 60 份。

[0056] 其制备方法同实施例 1。

[0057] 实施例 15 :试验

#### 15.1 粒径分析

在透射电子显微镜下对实施例 1-14 的纳米乳产品进行观察,发现液滴呈类球形,分散性好,无粘连。图 1 是实施例 1 复方金霉素抗菌纳米乳的透射电镜照片。对实施例 1 的纳米乳利用马尔文粒度分析仪进行检测,检测结果如图 2 所示,从图中可以看出,乳液粒径分布在 25.9 ~ 70.2nm 之间,平均粒径为 48.8nm。

[0058] 稳定性分析

取实施例 1-14 的纳米乳产品分别进行高速离心试验、光稳定性试验、温度稳定性试验等,观察本发明的复方金霉素抗菌纳米乳的稳定性,确认是否有分层、浑浊或晶体析出等不稳定现象出现。

[0059] 高速离心试验

取样品装入离心管中,以 15000 r/min 的转速离心 10 min。离心后对样品进行观察,发现各实施例样品在离心后依然能够保持离心前的澄清透明状态,未出现分层、浑浊或晶体析出等现象。

[0060] 光稳定性试验

取各实施例样品装入无色透明的小玻璃瓶中,密封,放置于正常光照条件下 10d,分别于 1d、2d、4d、6d、8d、10d 取样观察。结果表明,在 10d 观察期内,各实施例样品均保持澄清透明状态,未见分层、浑浊或晶体析出等不稳定现象。

[0061] 温度稳定性试验

取各实施例样品,每个实施例分三份,装入无色透明的玻璃瓶中,密封。将各分样品分别放置于 4℃、室温(25℃)和 40℃环境中留样考察 30d,每隔 5d 取样观察。结果表明,在 30d 观察期内,实施例 1-14 的复方金霉素抗菌纳米乳在三种温度条件下均保持澄清透明,未见分层、浑浊或晶体析出等不稳定现象。

[0062] 长期稳定性试验

取各实施例样品,每个实施例分三份,装入棕色玻璃瓶内密封,置于(25±2)℃、相对湿度(60±5)%条件下 12 个月,分别于 0、3、6、9 和 12 个月时取样,考察纳米乳的性状及含量变化,基于回归分析的药品有效期测算方法,计算复方金霉素抗菌纳米乳抑菌药物的有效期。试验结果表明在长期试验条件下,复方金霉素抗菌乳抑菌药物的外观一直保持澄明、均一,未见分层、色变、絮凝和破乳等现象;体系中的金霉素和厚朴水提物含量随时间延长而逐渐降低,根据其含量—时间变化曲线提供的线性回归方程,计算出复方金霉素抗菌纳米乳抑菌药物的有效期为 31.15 个月(以时间短者为标准)。

[0063] 毒性试验

以市售金霉素片剂为对比药剂,按照新药非临床安全性评价方法进行急性毒性试验:

重复给药毒性试验、遗传毒性试验(包括 Ames 试验、小鼠骨髓微核试验、体外培养哺乳动物细胞染色体突变试验)、生殖毒性试验(一般生殖毒性试验、致畸敏感期毒性试验、围产期毒性试验)、致癌试验、免疫毒性试验和局部刺激性试验,试验结果如下:

本品对小鼠急性毒性实验结论:与市售金霉素片剂对比,复方金霉素抗菌纳米乳未出现计量内不良反应及死亡。

[0064] 本发明产品的 Ames 试验、小鼠精子畸形试验和睾丸染色体畸变试验等遗传毒性试验的结果均为阴性。

[0065] 大鼠 30d 喂养本发明产品的结果表明:与市售金霉素片剂对比,在试验期内,复方金霉素抗菌纳米乳计量内各实验组动物生长发育良好,体重、摄食量、血常规、血生化、脏器系数等指标均在正常范围内,病理组织学检查亦未见异常。

[0066] 本品长期毒性实验结论:与市售金霉素片剂对比,在试验期内,复方金霉素抗菌纳米乳计量内,本药品在连续灌胃给药三个月未见大鼠不良反应,各项检查指标均在正常范围内,病理检查其主要脏器及靶器官均未见该药引起的中毒性病理改变。

[0067] 药物动力学试验

对实施例 1 所得纳米乳进行药物动力学实验发现:本发明水包油型复方金霉素纳米乳口服后 30 分钟显效。1 小时达高峰, $t_{1/2}$  为 2 小时,抗菌作用可持续 15 小时。

[0068] 对实施例 2-14 所得纳米乳进行药物动力学实验,得到了相似的结果。

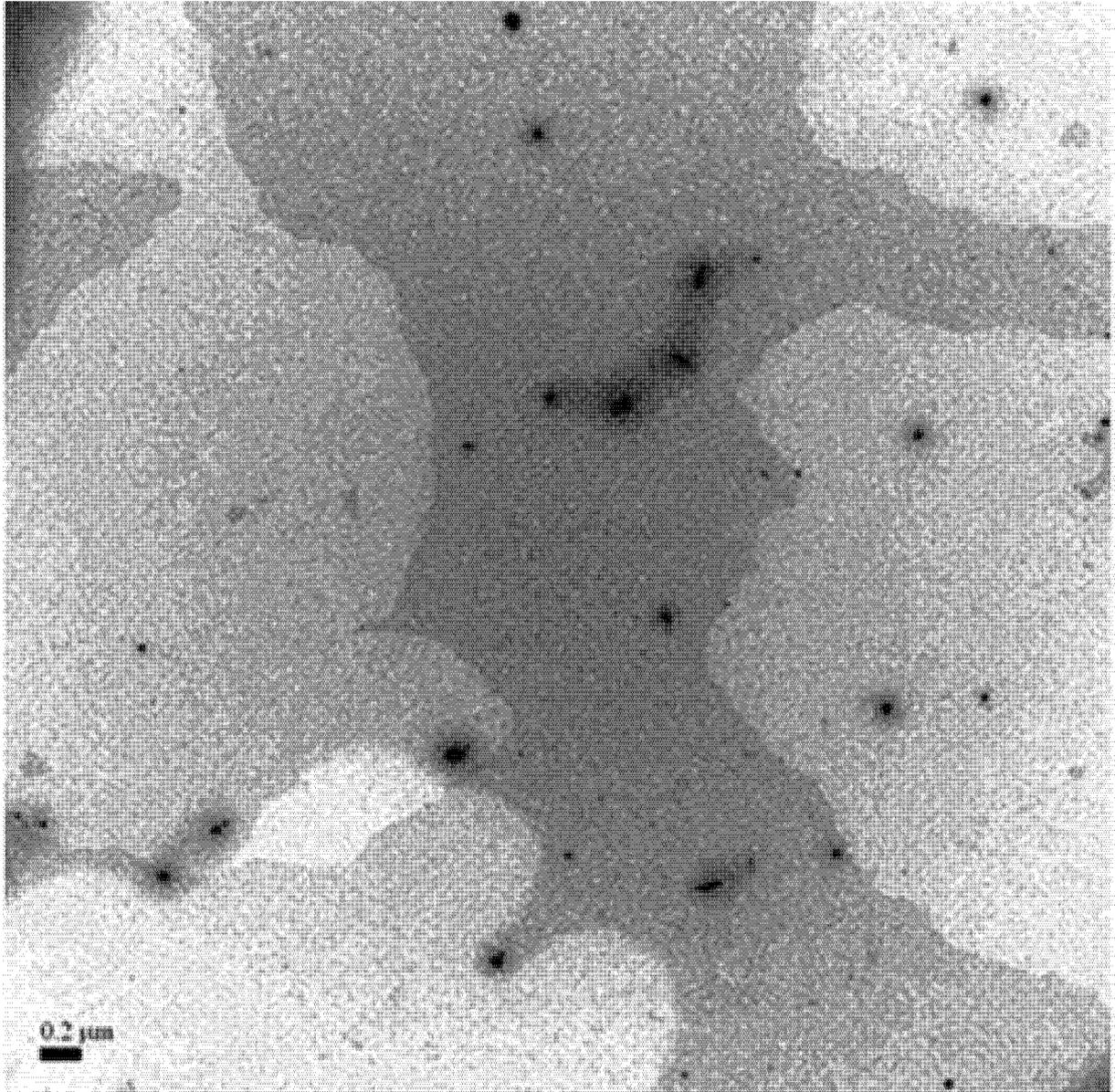


图 1

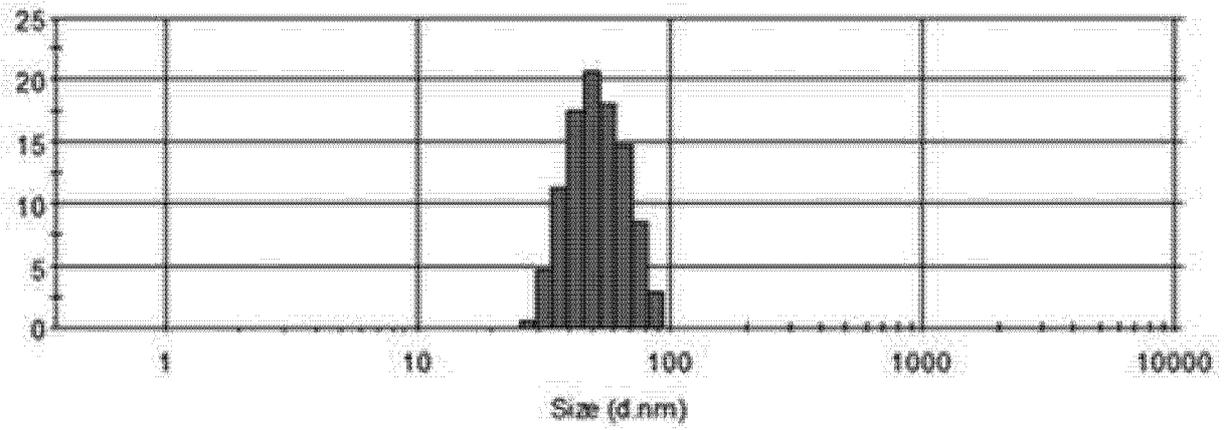


图 2