



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1895239 B

(45) 授权公告日 2010.05.12

(21) 申请号 200610027827.7

A61P 31/12(2006.01)

(22) 申请日 2006.06.20

A61P 35/00(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

(73) 专利权人 中国人民解放军第二军医大学
地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

(72) 发明人 陈建明 熊俊峰 高保安

(74) 专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204

代理人 丁振英

(51) Int. Cl.

A61K 31/122(2006.01)

A61K 36/9066(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 47/44(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1682701 A, 2005.10.19, 实施例 1 至 5.

CN 1657040 A, 2005.08.24, 实施例 1.

WO 2005020958 A2, 2005.03.10, 说明书第 5 至 7 页.

CN 1736369 A, 2006.02.22, 制备例 2、5.

CN 1709228 A, 2005.12.21, 说明书 3 至 5 页.

审查员 卢立明

权利要求书 3 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

一种姜黄素制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种抗癌、治疗心脑血管等疾病的药物制剂,具体说是一种稳定、生物利用度较高、制备工艺简单的一种姜黄素制剂,是由姜黄素前体物为主要成分构成的姜黄素预浓缩液或者姜黄素脂肪乳剂。姜黄素预浓缩液,是在姜黄素前体物中加入乳化剂制备而成,其特征为胶囊剂;姜黄素脂肪乳剂,是在姜黄素前体物中加入乳化剂、抗氧剂、等渗调节剂、稳定剂、pH 调节剂、注射用水组成,并以适宜的制备工艺方法得到,经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定粒径约在 50nm 至 500nm 范围内。上述制剂不仅有降低主药毒性的特点,还具有一定的靶向性,在发挥治疗作用的同时,又可为病人提供能量补充。

1. 一种姜黄素制剂,是由姜黄素前体物为主要成分构成的姜黄素预浓缩液或者姜黄素脂肪乳剂,其中所述姜黄素前体物是以下述处方配比为特征的:姜黄素 1~15 份、磷脂 1~50 份、油 1~98 份、和有机溶剂适量;姜黄素预浓缩液是在姜黄素前体物中加入乳化剂制备而成;姜黄素脂肪乳剂是在姜黄素前体物的基础上加入乳化剂、抗氧化剂、等渗调节剂、稳定剂、pH 调节剂、注射用水组成;其特征在于:

姜黄素预浓缩液,其处方配比为:姜黄素的前体物 1~98 份、乳化剂 1~40 份,其制剂特征为胶囊剂;

姜黄素脂肪乳剂,其处方组成配比百分比含量如下:

姜黄素前体物	1~40%
乳化剂	1~10%
抗氧化剂	0.01-0.5%
等渗调节剂	0.1-15%
稳定剂	0~5%
pH 调节剂	适量
注射用水	余量。

2. 根据权利要求 1 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素前体物是以下述处方配比为特征的:姜黄素 1~15 份、磷脂 1~50 份、油 1~98 份和有机溶剂,其中:

所述的磷脂来源于天然磷脂和合成磷脂,天然磷脂包括蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂;合成磷脂包括但不局限于二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱;

所述的油选自中链脂肪酸酯、植物油单独或者混合使用;其中链脂肪酸酯是脂肪酸碳链长度在 $C_8 \sim C_{12}$ 范围的脂肪酸酯,包括但不局限于辛酸甘油单酯、辛酸甘油二酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油单酯、癸酸甘油二酯、癸酸甘油三酯、辛癸酸甘油单酯、辛癸酸甘油三酯;植物油包括但不局限于大豆油、亚麻籽油、葵花籽油、月见草油、沙棘油、红花籽油、芝麻油、玉米油;

所述的有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮。

3. 根据权利要求 2 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素前体物制备方法如下:

按照处方量称取姜黄素和磷脂,加入到有机溶剂中,在 $30 \sim 90^\circ\text{C}$ 温度范围内,通过加热回流反应装置,反应 30~180 分钟,至溶液澄明,加入处方量的油,以旋转薄膜蒸发法将有机溶剂挥至完全除去,即得所述的姜黄素前体物;

所述的磷脂来源于天然磷脂和合成磷脂;天然磷脂包括蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂;合成磷脂包括但不局限于二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱;

所述的有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮;

所述的油选自中链脂肪酸酯、植物油单独或者混合使用,其中:链脂肪酸酯是脂肪酸碳链长度在 $C_8 \sim C_{12}$ 范围的脂肪酸酯,包括但不局限于辛酸甘油单酯、辛酸甘油二酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油单酯、癸酸甘油二酯、癸酸甘油三酯、辛癸酸甘油单酯、辛癸酸甘油三酯;

植物油包括但不限于大豆油、亚麻籽油、葵花籽油、月见草油、沙棘油、红花籽油、芝麻油、玉米油。

4. 根据权利要求 1 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素预浓缩液中乳化剂选自聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、聚山梨醇酯,其中所述,聚氧乙烯蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,包括但不限于聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚氧乙烯 60 蓖麻油;所述聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,包括但不限于聚氧乙烯 35 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油;所述聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯 60 和聚山梨醇酯 80。

5. 根据权利要求 1 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素预浓缩液制备方法如下:

按照处方量称取姜黄素的前体物、乳化剂,在 30 ~ 90℃范围内的温度范围内加热或者超声至体系均一、澄明即为姜黄素预浓缩液,将其制备成胶囊剂,包括硬胶囊制剂和软胶囊制剂。

6. 根据权利要求 1 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素脂肪乳剂中所述的:

乳化剂选自蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 188;

抗氧化剂包括但不限于维生素 E、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠;

等渗调节剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠;

稳定剂包括但不限于油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠;

pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液、盐酸溶液。

7. 根据权利要求 1 或 6 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素脂肪乳剂制备方法分三步骤:

步骤 (1) 油相的制备按照处方量称取姜黄素的前体物、乳化剂,以一定温度加热澄明,得油相;

其中所述乳化剂选自蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 188,可单独或者混合使用;

步骤 (2) 水相的制备取适量注射用水,加入处方量抗氧化剂、等渗调节剂、稳定剂,搅拌溶解,加热,得水相;

其中所述抗氧化剂包括但不限于维生素 E、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠;

所述等渗调节剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠;

所述稳定剂包括但不限于油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠;

步骤 (3) 姜黄素脂肪乳剂的制备将油相和水相在 30 ~ 100℃温度下混合,剪切或搅拌 5 ~ 200 分钟,得初乳,将初乳进一步乳化,然后用注射用水定容,用 pH 调节剂调节 pH 为 4.0 ~ 9.0,得姜黄素脂肪乳剂。

8. 根据权利要求 7 所述的一种姜黄素制剂,其姜黄素脂肪乳剂的制备方法,

步骤 (1) 中,把抗氧化剂中的维生素 E 溶解在油相中;

步骤 (1) 中,把乳化剂溶解在油相中,也可以溶解在步骤 (2) 中的水相中;

步骤 (2) 中,把抗氧化剂亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠中的任意一个溶解在水相中;

步骤(2)中,把稳定剂溶解在水相中,也可以溶解在步骤(1)中的油相中;

步骤(2)、(3)中,所有加热的温度均为 $30 \sim 100^{\circ}\text{C}$;

步骤(3)中,制备初乳时剪切或搅拌的速度为 $500 \sim 10000$ 转/分钟;

步骤(3)中,进一步乳化是指用包括但不限于高压均质机乳化、机械搅拌乳化、超声乳化、胶体磨乳化等方法,在 $5000 \sim 25000\text{psi}$ 压力下均质机乳化。

一种姜黄素制剂及其制备方法

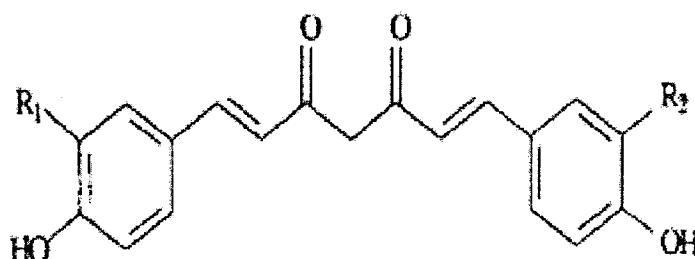
技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及到能较大程度提高生物利用度的一种姜黄素制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 姜黄素是姜科植物姜黄、莪术、郁金香的块根或根茎经提取精制得到的橘黄色结晶或粉末。其主成分有3种:1为姜黄素(Curcumin),也称姜黄素I;2为脱甲氧基姜黄素(Demethoxycurcumin),即姜黄素II;3为双脱甲氧基姜黄素(Bisdemethoxycurcumin),即姜黄素III,三者结构式如下:

[0003]



[0004] 1. curcumin :R1 = R2 = OMe

[0005] 2. demethoxycurcumin :R1 = H, R2 = OMe

[0006] 3. bisdemethoxycurcumin R1 = R2 = H

[0007] 姜黄素药理作用广泛,具有抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗诱变、抗病毒及抗肿瘤等多种生物学活性,其中被公认的最主要的功效是抗癌、抗白血病和治疗心脑血管疾病。近年来,研究发现,姜黄素有清除肝脏自由基、抑制肝脏炎症反应以及抑制肝星状细胞活化等几大方面的作用机理。研究提示,姜黄素具有阻断、延缓肝损伤病理进程的作用,可能成为一种理想的抗肝损伤药剂,具有良好的应用开发前景。

[0008] 虽然姜黄素有看好的开发前景,但因其水溶性和脂溶性较差,不仅给制剂研究开发带来难度,而且导致生物利用度极低,限制了在临床上的应用。国内专利 CN03143234.4 描述了以姜黄素与植物油或聚乙二醇组成内容物为特征的一种软胶囊,上述内容物中只能溶解较小量的姜黄素,从而加大患者的服用量;长链的脂肪酸植物油在体内代谢慢,不能体现在提高生物利用度上的优势。

[0009] 国内专利 CN200410036402.3 提出了以单纯磷脂复合物的形式提高姜黄素生物利用度,其效果有限。还有 CN200510042547.9 提出了姜黄素的自乳化,但是姜黄素较差的脂溶性性质,使它只可能很小量的溶解在内容物中,使用大量乳化剂以及助乳化剂的增溶的结果,会引起胃肠道的刺激反应,而且在软胶囊中使用助乳化剂助溶会发生药物迁移、胶囊的渗漏等不可避免的问题。

[0010] 专利 CN200310116734.8,描述了姜黄素注射剂与冻干粉针剂的制备方法,它是由

姜黄素与 β -环糊精的带有多羟基的大分子物质复合剂形成的复合体和注射用冻干赋型剂组成,该专利需大量的 β -环糊精将姜黄素包合,这些大量的大分子物质进入血液,极易引起过敏反应和溶血反应。

[0011] 有国内专利 CN200510035060.8 开发了姜黄素固体分散体的制剂,虽然能一定程度的提高生物利用度,但是易老化缺点,影响了其贮存,临床使用不便。

[0012] 在对制剂的稳定性研究方面,谭俊等人对有效期的预测显示:姜黄素注射液有效期为 0.20 年,姜黄素胶囊的有效期为 1.08 年,姜黄素片剂的有效期为 0.29 年,说明胶囊剂作为姜黄素的剂型有较好的稳定性。

[0013] 从上述事实得到,开发研究稳定、适合于工业化生产,特别是生物利用度高,适合于患者的姜黄素制剂不仅具有巨大的社会和市场潜力,更适合在临床中应用。故开发一种载药量大、无毒副作用的姜黄素制剂意义极其重大。

发明内容

[0014] 本发明的目的是提供一种能克服现有技术上述不足的具有稳定、生物利用度较高、制备工艺简单的姜黄素预浓缩液或者姜黄素脂肪乳剂。

[0015] 本发明提供了可获得载药量大、生物利用度较高、稳定、制备工艺简单、有靶向作用的抗癌、治疗心脑血管等疾病的一种高效低毒的药物制剂,表现为姜黄素预浓缩液或者姜黄素脂肪乳剂。姜黄素预浓缩液,是在姜黄素前体物中加入乳化剂制备而成,其特征为胶囊剂;姜黄素脂肪乳剂是在姜黄素前体物的基础上加入抗氧化剂、等渗调节剂、稳定剂、pH 调节剂、注射用水等组成,并以适宜的制备工艺方法得到,经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定粒径约在 50nm 至 500nm 范围内。上述制剂在发挥治疗作用的同时,又可为病人提供能量补充。

[0016] 按照本发明所提供的一种姜黄素制剂,首先涉及到一种姜黄素的前体物,是以下述处方配比为特征的:姜黄素 1~15 份、磷脂 1~50 份、油 1~98 份和有机溶剂适量。

[0017] 所述磷脂来源于天然磷脂和合成磷脂。天然磷脂包括蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂;合成磷脂包括但不限于二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱等。

[0018] 本发明的油选自中链脂肪酸酯、植物油单独或者混合使用。

[0019] 所述中链脂肪酸酯是脂肪酸碳链长度在 $C_8 \sim C_{12}$ 范围的脂肪酸酯。包括但不限于辛酸甘油单酯、辛酸甘油二酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油单酯、癸酸甘油二酯、癸酸甘油三酯、辛癸酸甘油单酯、辛癸酸甘油三酯等。

[0020] 所述植物油包括但不限于大豆油、亚麻籽油、葵花籽油、月见草油、沙棘油、红花籽油、芝麻油、玉米油等。

[0021] 所述有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮等。

[0022] 根据本发明所涉及到的一种姜黄素前体物,还提供了其前体物的制备方法,如下:

[0023] 按照处方量,称取姜黄素和磷脂,加入到有机溶剂中,在一定温度下,通过加热回流反应装置,反应一定时间,至溶液澄明,加入处方量的油,以旋转薄膜蒸发法将有机溶剂

挥至完全除去,即得。

[0024] 所述按照一定量称取,一定量是指姜黄素和磷脂是以摩尔质量比约为 1 : 1 ~ 3 为特征量的。

[0025] 所述磷脂来源于天然磷脂和合成磷脂。天然磷脂包括蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂;合成磷脂包括但不限于二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱等。

[0026] 所述有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯中烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮等。

[0027] 所述一定温度,是指在 30 ~ 90℃ 范围内的温度。

[0028] 所述加热回流反应一定时间,是指在 30 ~ 180 分钟范围内的时间。

[0029] 本发明的油选自中链脂肪酸酯、植物油单独或者混合使用。

[0030] 所述中链脂肪酸酯是脂肪酸碳链长度在 $C_8 \sim C_{12}$ 范围的脂肪酸酯。包括但不限于辛酸甘油单酯、辛酸甘油二酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油单酯、癸酸甘油二酯、癸酸甘油三酯、辛癸酸甘油单酯、辛癸酸甘油三酯等。

[0031] 所述植物油包括但不限于大豆油、亚麻籽油、葵花籽油、月见草油、沙棘油、红花籽油、芝麻油、玉米油等。

[0032] 本发明所提供的一种姜黄素制剂,是一种姜黄素预浓缩液,其处方配比特征为:姜黄素的前体物 1 ~ 98 份、乳化剂 1 ~ 40 份。其制剂特征为胶囊剂。

[0033] 所述姜黄素前体物,是指本发明中所涉及的一种姜黄素前体物。

[0034] 所述乳化剂选自聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、聚山梨醇酯。

[0035] 所述聚氧乙烯蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,如:聚氧乙烯 (35) 蓖麻油、聚氧乙烯 (60) 蓖麻油等。所述聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,如:聚氧乙烯 (35) 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油等等。所述聚山梨醇酯优选但不限于聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80。

[0036] 所述胶囊剂可以是硬胶囊制剂也可以是软胶囊制剂。

[0037] 根据本发明的姜黄素预浓缩液,还提供了姜黄素预浓缩液的制备方法,如下:

[0038] 按照处方量称取姜黄素的前体物、乳化剂,以一定温度加热或者超声至体系均一、澄明,将其制备成胶囊剂。

[0039] 所述姜黄素前体物,是指本发明中所涉及的一种姜黄素前体物。

[0040] 所述乳化剂选自聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、聚山梨醇酯。

[0041] 所述聚氧乙烯蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,如:聚氧乙烯 (35) 蓖麻油、聚氧乙烯 (60) 蓖麻油等。所述聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物为每分子中含有不同数量聚氧乙烯键的缩合物,如:聚氧乙烯 (35) 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油等等。所述聚山梨醇酯优选但不限于聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80。

[0042] 所述一定温度,是指在 30 ~ 90℃ 范围内的温度。

[0043] 所述胶囊剂可以是硬胶囊制剂也可以是软胶囊制剂。

[0044] 本发明所提供的一种姜黄素制剂,还是一种姜黄素脂肪乳剂,其处方配比特征如

下表：

[0045]	组 成	百分含量(%)
	姜黄素前体物	1~40
	乳 化 剂	1~10
	抗 氧 剂	0.01-0.5
	等渗调节剂	0.1-15
	稳 定 剂	0~5
	pH 调 节 剂	适 量
	注 射 用 水	余 量

[0046] 所述姜黄素的前体物，是指本发明中所涉及的一种姜黄素的前体物。

[0047] 所述乳化剂选自蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 188 (F68) 等。

[0048] 所述抗氧剂包括但不限于维生素 E、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠等。

[0049] 所述等渗调节剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠等。

[0050] 所述稳定剂包括但不限于油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠等。

[0051] 所述 pH 调节剂包括但不限于氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液、盐酸溶液等。

[0052] 按照本发明所涉及的一种姜黄素脂肪乳剂，还提供了姜黄素脂肪乳剂的制备方法，分三步骤：

[0053] 步骤 (1) 油相的制备按照处方量称取姜黄素的前体物、乳化剂，以一定温度加热澄明，得油相。

[0054] 所述姜黄素前体物，是指本发明中所涉及的一种姜黄素前体物。

[0055] 所述乳化剂选自蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 188 (F68) 等，单独或者混合使用。

[0056] 步骤 (2) 水相的制备取适量注射用水，加入处方量抗氧剂、等渗调节剂、稳定剂，搅拌溶解，加热，得水相。

[0057] 所述抗氧剂包括但不限于维生素 E、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠等。

[0058] 所述等渗调节剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠等。

[0059] 所述稳定剂包括但不限于油酸、油酸钠、胆酸、胆酸钠等。

[0060] 步骤(3) 姜黄素脂肪乳剂的制备将油相和水相在 30 ~ 100℃温度下混合,剪切或搅拌 5 ~ 200 分钟,得初乳,将初乳进一步乳化,然后用注射用水定容,用 pH 调节剂调节 pH 为适宜的范围,得姜黄素脂肪乳剂。

[0061] 步骤(1) 中,把抗氧剂中的维生素 E 溶解在油相中。

[0062] 步骤(1) 中,把乳化剂溶解在油相中,也可以溶解在步骤(2) 中的水相中。

[0063] 步骤(2) 中,把抗氧剂亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠中的任意一个溶解在水相中。

[0064] 步骤(2) 中,把稳定剂溶解在水相中,也可以溶解在步骤(1) 中的油相中。

[0065] 步骤(2)(3) 中,所有加热的温度均为 30 ~ 100℃。

[0066] 步骤(3) 中,pH 调节的适宜范围为 4.0 ~ 9.0。

[0067] 步骤(3) 中,制备初乳时剪切或搅拌的速度为 500 ~ 10000 转 / 分钟。

[0068] 步骤(3) 中,进一步乳化是指用包括但不限于高压均质机乳化、机械搅拌乳化、超声乳化、胶体磨乳化等方法,优选为高压均质机乳化(压力为 5000 ~ 25000psi)。

[0069] 依据本发明,一种姜黄素制剂及其制备方法的有益效果表现在:

[0070] 1. 本发明利用磷脂中磷原子上羟基中的氧原子有较强的得电子的倾向,而磷脂酰胆碱基团中氮原子有较强的失电子的倾向,因此在一定条件下,可与一定结构的药物生成复合物的特性,先制备了姜黄素前体物,最终制备成预浓缩液,通过制备方法证明,能提高姜黄素在油中的溶解度达 30% 以上,大大提高发明制剂的载药量。

[0071] 2. 本发明提供姜黄素预浓缩液,口服后表现是一种自乳化制剂。此制剂口服后在胃肠道乳化后药物通过从粘膜下毛细血管和粘膜下淋巴管两部位吸收,可进一步提高药物吸收,提高疗效。不同于一般的自乳化制剂的是它通过前体物的制备这一关键步骤,增加了药理作用及疗效,延长药物作用时间,降低药物不良反应,增强在胃肠道中的吸收,再次提高了姜黄素的生物利用度。

[0072] 3. 本发明提供的姜黄素预浓缩液,其制剂表现形式为胶囊剂,可以是软胶囊也可以是硬胶囊。软胶囊剂具有外形美观的优点,硬胶囊剂具有制备工艺简单,崩解迅速,质量容易控制等优点。

[0073] 4. 本发明的姜黄素脂肪乳剂,具有高效低毒的特点,经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定粒径约在 50nm 至 500nm 的范围内,有一定的靶向作用,在发挥治疗作用的同时,又可为病人提供能量补充。且该制剂制备工艺方法简单易行,可适用于大量制备和工业化生产。

具体实施方式

[0074] 下面列举姜黄素预浓缩液具体实施例和姜黄素脂肪乳具体实施例进一步对本发明详细说明。

[0075] 说明:因本发明中涉及到姜黄素和磷脂的摩尔质量比为概数,在制备过程中为便于计算,在下述实施例中的姜黄素分子量为 370 计,磷脂(蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱)以大豆磷脂分子量 750 计,所列举实施例并非对本发明进行限制。姜黄素预浓缩液具体实施例:

[0076] 实施例 1

[0077] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0078] 称取姜黄素 37.0g, 大豆卵磷脂 75.0g, 加入乙酸乙酯中, 在 40℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 50 分钟, 至溶液澄明, 加入辛酸甘油三酯 200.0g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将乙酸乙酯挥至完全除去, 即得。

[0079] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0080] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (35) 蓖麻油 53.0g, 超声至体系均一、澄明, 灌装, 封口制备成硬胶囊约 1000 粒。

[0081] 实施例 2

[0082] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0083] 称取姜黄素 37.0g, 蛋黄卵磷脂 150.0g, 加入四氢呋喃中, 在 60℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 90 分钟, 至溶液澄明, 加入癸酸甘油三酯 413.0g, 玉米油 50g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将四氢呋喃挥至完全除去, 即得。

[0084] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0085] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (35) 氢化蓖麻油 100.0g, 60℃ 加热至体系均一、澄明, 采用压制法, 用自动旋转扎囊机制备软胶囊约 1000 粒。

[0086] 实施例 3

[0087] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0088] 称取姜黄素 74.0g、二棕榈酰磷脂酰胆碱 225.0g, 加入三氯甲烷中, 在 80℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 160 分钟, 至溶液澄明, 加入辛癸酸甘油二酯 500.0g, 大豆油 200g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将三氯甲烷挥至完全除去, 即得。

[0089] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0090] 在上述制备的姜黄素前体物中加入 200.0g 聚山梨醇酯 80, 超声至体系均一、澄明, 灌装, 封口制备成硬胶囊约 2000 粒。

[0091] 实施例 4

[0092] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0093] 称取姜黄素 37.0g, 二硬脂酰磷脂酰胆碱 75.0g, 加入甲醇中, 在 70℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 140 分钟, 至溶液澄明, 加入辛酸甘油二酯 500.0g, 葵花籽油 100g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将甲醇挥至完全除去, 即得。

[0094] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0095] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油 150.0g, 超声至体系均一、澄明, 采用压制法, 用自动旋转扎囊机制备软胶囊约 2000 粒。

[0096] 实施例 5

[0097] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0098] 称取姜黄素 37.0g, 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 150.0g, 加入乙醇中, 在 65℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 100 分钟, 至溶液澄明, 加入癸酸甘油二酯 350.0g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将乙醇挥至完全除去, 即得。

[0099] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0100] 在上述制备的姜黄素前体物中加入 60.0g 聚山梨醇酯 60, 超声至体系均一、澄明, 灌装, 封口制备成硬胶囊约 1000 粒。

[0101] 实施例 6

[0102] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0103] 称取姜黄素 37.0g, 蛋黄卵磷脂 75.0g, 加入二氯甲烷中, 在 40℃ 下, 加热通过加热回流反应装置, 反应 180 分钟, 至溶液澄清, 加入辛酸甘油单酯 1000.0g, 葵花籽油 100g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将二氯甲烷挥至完全除去, 即得。

[0104] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0105] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (60) 蓖麻油 350.0g, 超声至体系均一、澄清, 采用压制法, 用自动旋转扎囊机制备软胶囊约 2000 粒。

[0106] 实施例 7

[0107] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0108] 称取姜黄素 74.0g, 二硬脂酰磷脂酰胆碱 150.0g, 加入正丁醇中, 在 55℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 150 分钟, 至溶液澄清, 加入癸酸甘油单酯 750.0g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将正丁醇挥至完全除去, 即得。

[0109] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0110] 在上述制备的姜黄素前体物中加入 120.0g 聚山梨醇酯 60, 超声至体系均一、澄清, 灌装, 封口制备成硬胶囊约 2000 粒。

[0111] 实施例 8

[0112] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0113] 称取姜黄素 37.0g, 二棕榈酰磷脂酰胆碱 75.0g, 芝麻籽油 100g, 加入异丙醇中, 在 85℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 110 分钟, 至溶液澄清, 加入辛癸酸甘油三酯 900.0g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将异丙醇挥至完全除去, 即得。

[0114] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0115] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (60) 蓖麻油 400.0g, 超声至体系均一、澄清, 采用压制法, 用自动旋转扎囊机制备软胶囊约 3000 粒。

[0116] 实施例 9

[0117] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0118] 称取姜黄素 74.0g, 二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱大豆卵磷脂 150.0g, 加入正己烷中, 在 70℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 70 分钟, 至溶液澄清, 加入癸酸甘油二酯 900.0g, 亚麻籽油 200g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将正己烷挥至完全除去, 即得。

[0119] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0120] 在上述制备的姜黄素前体物中加入 350.0g 聚山梨醇酯 80, 超声至体系均一、澄清, 灌装, 封口制备成硬胶囊约 4000 粒。

[0121] 实施例 10

[0122] (1) 姜黄素前体物的制备：

[0123] 称取姜黄素 37.0g, 蛋黄卵磷脂 75.0g, 加入环己烷中, 在 85℃ 下, 通过加热回流反应装置, 反应 60 分钟, 至溶液澄清, 加入辛癸酸甘油单酯 1200.0g, 以旋转薄膜挥发溶剂法将环己烷挥至完全除去, 即得。

[0124] (2) 姜黄素预浓缩液的制备：

[0125] 在上述制备的姜黄素前体物中加入聚氧乙烯 (35) 蓖麻油 500.0g, 超声至体系均

一、澄明,采用压制法,用自动旋转扎囊机制备软胶囊约 4000 粒。

[0126] 姜黄素脂肪乳具体实施例:

[0127] 实施例 11(制备姜黄素脂肪乳 1000ml)

[0128] (1) 姜黄素前体物的制备:

[0129] 称取姜黄素 3.7g,大豆卵磷脂 7.5g,溶解到乙酸乙酯中,在 60℃下,通过加热回流反应装置,反应 50 分钟,至溶液澄明,加入辛酸甘油三酯 50.0g,大豆油 50.0g,以旋转薄膜挥发溶剂法将乙酸乙酯挥至完全除去,即得。

[0130] (2) 油相的制备:

[0131] 在上述制备所得姜黄素前体物中加入蛋黄磷脂 40.0g,得油相。

[0132] (3) 水相的制备:

[0133] 量取注射用水 700ml,加入聚乙二醇 24.0g,胆酸钠 4.0g,亚硫酸钠 0.05g,搅拌使溶解,加热至 75℃得水相。

[0134] (4) 姜黄素脂肪乳剂的制备

[0135] 将油相和水相在 75℃温度下混合,用剪切乳化器乳化 10 分钟(转速 2000 转/分),得初乳,将初乳用高压均质机均化(压力 10000psi)三次,注射用水定容,用碳酸钠溶液调节其 pH 为 8.0,得姜黄素脂肪乳剂。

[0136] 经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定,该乳剂平均粒径 230nm,其它各项指标均符合脂肪乳剂的要求。

[0137] 实施例 12(制备姜黄素脂肪乳 1000ml)

[0138] (1) 姜黄素前体物的制备:

[0139] 称取姜黄素 5.55g,蛋黄卵磷脂 11.25g,溶解到四氢呋喃中,在 80℃下,通过加热回流反应装置,反应 150 分钟,至溶液澄明,加入玉米油 150.0g,以旋转薄膜挥发溶剂法将四氢呋喃挥至完全除去,即得。

[0140] (2) 油相的制备:

[0141] 在上述制备所得姜黄素前体物中加入维生素 E 为 0.04g,蛋黄卵磷脂 10.0g,油酸 5g,得油相。

[0142] (3) 水相的制备:

[0143] 量取注射用水 700ml,加入甘油 15.0g,泊洛沙姆 188(F68) 为 35.0g,搅拌使溶解,加热至 85℃得水相。

[0144] (4) 姜黄素脂肪乳剂的制备

[0145] 将油相和水相在 85℃温度下混合,用剪切乳化器乳化 30 分钟(转速 3000 转/分),得初乳,将初乳用高压均质机均化(压力 5000psi)三次,注射用水定容,用氢氧化钠溶液调节其 pH 为 8.2,得姜黄素脂肪乳剂。

[0146] 经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定,该乳剂平均粒径 280nm,其它各项指标均符合脂肪乳剂的要求。

[0147] 实施例 13(制备姜黄素脂肪乳 1000ml)

[0148] (1) 姜黄素前体物的制备:

[0149] 称取姜黄素 4.44g,二棕榈酰磷脂酰胆碱 18.0g,溶解到乙醇中,在 55℃下,通过加热回流反应装置,反应 60 分钟,至溶液澄明,加入辛癸酸甘油二酯 180.0g,以旋转薄膜挥发

溶剂法将乙醇挥至完全除去,即得。

[0150] (2) 油相的制备:

[0151] 在上述制备所得姜黄素前体物中加入蛋黄磷脂 50.0g,得油相。

[0152] (3) 水相的制备:

[0153] 量取注射用水 700 毫升,加入油酸钠 8.0g,硫代硫酸钠 0.2g,甘油 20.0g,搅拌使均匀分散,加热至 55℃得水相。

[0154] (4) 姜黄素脂肪乳剂的制备

[0155] 将油相和水相在 55℃温度下混合,用剪切乳化器乳化 5 分钟(转速 7000 转/分),得初乳,将初乳用高压均质机均化(压力 20000psi)二次,注射用水定量,用盐酸溶液调节其 pH 为 4.6,得姜黄素脂肪乳剂。

[0156] 经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定,该乳剂平均粒径 80nm,其它各项指标均符合脂肪乳剂的要求。

[0157] 实施例 14(制备姜黄素脂肪乳 1000ml)

[0158] (1) 姜黄素前体物的制备:

[0159] 称取姜黄素 2.96g,二硬脂酰磷脂酰胆碱 18.0g,溶解到丙酮中,在 65℃下,通过加热回流反应装置,反应 120 分钟,至溶液澄明,加入辛酸甘油三酯 100.0g,芝麻油 50.0g,以旋转薄膜挥发溶剂法将丙酮挥至完全除去,即得。

[0160] (2) 油相的制备:

[0161] 在上述制备所得姜黄素前体物中加入维生素 E 为 0.2g,得油相。

[0162] (3) 水相的制备:

[0163] 量取注射用水 650 毫升,蛋黄磷脂 50.0g,加入丙二醇 15.0g,胆酸钠 10.0g,搅拌使溶解,加热至 65℃得水相。

[0164] (4) 姜黄素脂肪乳剂的制备

[0165] 将油相和水相在 65℃温度下混合,用剪切乳化器乳化 5 分钟(转速 600 转/分),得初乳,将初乳用高压均质机均化(压力 18000psi)三次,注射用水定量,用氢氧化钠溶液调节其 pH 为 9.0,得姜黄素脂肪乳剂。

[0166] 经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定,该乳剂平均粒径 155nm,其它各项指标均符合脂肪乳剂的要求。

[0167] 实施例 15(制备姜黄素脂肪乳 1000ml)

[0168] (1) 姜黄素前体物的制备:

[0169] 称取姜黄素 4.81g,大豆卵磷脂 9.75g,溶解到环己烷中,在 80℃下,通过加热回流反应装置,反应 80 分钟,至溶液澄明,加入辛酸甘油二酯 100.0g,以旋转薄膜挥发溶剂法将环己烷挥至完全除去,即得。

[0170] (2) 油相的制备:

[0171] 在上述制备所得姜黄素前体物中加入大豆卵磷脂 20.0g,油酸 8.0g,得油相。

[0172] (3) 水相的制备:

[0173] 量取注射用水 700ml,加入氯化钠 3.0g,焦亚硫酸钠 0.03g,泊洛沙姆 188(F68) 为 40.0g,搅拌使溶解,加热至 80℃得水相。

[0174] (4) 姜黄素脂肪乳剂的制备

[0175] 将油相和水相在 80℃ 温度下混合,用剪切乳化器乳化 10 分钟(转速 8000 转/分),得初乳,将初乳用高压均质机均化(压力 8000psi)三次,注射用水定容,用碳酸钠溶液调节其 pH 为 8.0,得姜黄素脂肪乳剂。

[0176] 经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定,该乳剂平均粒径 250nm,其它各项指标均符合脂肪乳剂的要求。