



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111407752 A

(43)申请公布日 2020.07.14

(21)申请号 202010235467.X *A61K 31/352(2006.01)*
(22)申请日 2013.05.22 *A61K 31/4525(2006.01)*
(30)优先权数据 *A61K 47/24(2006.01)*
600146 2012.05.22 NZ *A61K 47/54(2017.01)*
(62)分案原申请数据 *A61P 35/00(2006.01)*
201380038818.6 2013.05.22 *A61P 9/00(2006.01)*
(71)申请人 H·G·卡夫 *A61P 3/10(2006.01)*
地址 新西兰汉密尔顿 *A61P 25/00(2006.01)*
(72)发明人 H·G·卡夫 *A61P 1/00(2006.01)*
A61P 29/00(2006.01)
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 刘鸿林 张晓威
(51)Int.Cl.
A61K 31/12(2006.01)
A61K 31/202(2006.01)

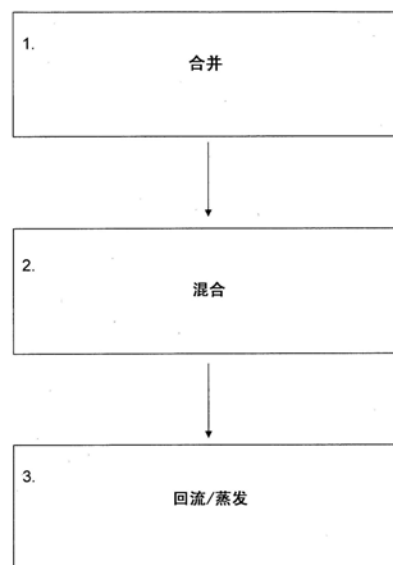
权利要求书1页 说明书11页 附图2页

(54)发明名称

改善的包含姜黄素的复合物和组合物

(57)摘要

本发明涉及改善的包含姜黄素的复合物和组合物,所述复合物包含磷脂和姜黄素,其特征在于,所述磷脂源自海产品油。



1. 液体形式的组合物,所述组合物包含含有磷脂和姜黄素的复合物,其特征在于,所述磷脂的部分或全部是包含二十二碳六烯酸(DHA)的海产品磷脂,其中所述海产品磷脂来自乌贼油。
2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物中的所述磷脂中的至少一部分包含磷脂酰胆碱。
3. 如权利要求1所述的组合物,其中所述海产品油包含大于20%w/w的磷脂。
4. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物中的一定量的磷脂源自卵磷脂。
5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物还包含胡椒碱和/或槲皮素。
6. 如权利要求1所述的组合物,其中当在35°C下在21号转子上以1.5rpm测量时,所述组合物的粘度低于5000cPs。
7. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含海产品油。
8. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含附加来源的多不饱和脂肪酸DHA和/或EPA。
9. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含辅剂。
10. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含槲皮素和/或胡椒碱。
11. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物以软胶囊的形式提供。
12. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物包含1-15%w/w的姜黄素。
13. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物包含约2-8%w/w的姜黄素。
14. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物中的所述姜黄素与所述多不饱和脂肪酸的摩尔比为约1:2至20:1。
15. 如权利要求1所述的组合物,其中所述组合物中的所述姜黄素与所述多不饱和脂肪酸的摩尔比为约1:2至5:1。
16. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物中的姜黄素与所述磷脂的比为1:100至1:5wt/wt。
17. 如权利要求1所述的组合物,其中所述复合物中的姜黄素与所述磷脂的比为1:5至1:20wt/wt。
18. 制备如权利要求1所述的复合物的方法,所述方法包括以下步骤:
 - a) 将一定量的姜黄素溶解在溶剂中以形成第一溶液;
 - b) 将所述第一溶液与一定量的来自乌贼油的海产品磷脂混合以形成第二溶液;
 - c) 处理所述第二溶液以形成所述复合物;以及
 - d) 将所述复合物与所述溶剂分离。

改善的包含姜黄素的复合物和组合物

[0001] 本申请是2013年5月22日提交的发明名称为“改善的包含姜黄素的复合物和组合物”的中国专利申请201380038818.6的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及姜黄素的生物利用度的改善和与姜黄素的生物利用度有关的改善,以及制备提供改善的姜黄素的生物利用度的复合物和组合物的方法。

背景技术

[0003] 姜黄素是存在于香料姜黄中的化合物。已在许多研究中证明姜黄素具有药理作用,例如抗氧化、抗炎、抗增殖和抗血管生成活性。因此,姜黄素是对抗例如癌症、心脏病、糖尿病、克罗恩病和各种神经疾病的疾病的靶标。出于这个原因,在过去的20-30年中对姜黄素进行了大量研究。

[0004] 姜黄素的显著优点是其广泛的接受性,因为它是天然化合物,作为在例如咖喱的食品中的香料已经使用了几百年。另一优点在于,即使在高剂量下,也很少甚至没有副作用。另外,它的获取相对便宜,并且在室温下储存良好。

[0005] 尽管有这些优点,但仍有待解决的首要问题是熟知的姜黄素在动物中的低生物利用度的问题。这被认为是由于各种因素的组合,包括差的溶解性以及因此而差的吸收、从系统的排泄和/或快速代谢。

[0006] 在过去,已经通过加入有助于增加姜黄素的溶解性的例如DMSO或Tween 80的载体,至少在体外研究中克服了该差的溶解性。然而,在治疗药物中加入这些载体并不合适,主要是因为例如DMSO的载体产生臭味,它增加了制备成本和工艺,并且有损于姜黄素是天然产物这一优点(消费者喜欢这一点)。

[0007] 将姜黄素与油组合可以改善姜黄素到全身系统中的吸收。然而,由于姜黄素不与油结合,因此它在混合后脱离悬浮液。剧烈搅拌姜黄素和油的混合物由于小部分溶解可以提供略微改善的产品。然而,由于姜黄素随时间会经历沉降,因此贮存期限有限。不管如何剧烈地混合姜黄素和油的混合物,对产品进行离心都会有效地分离大部分的姜黄素和油。

[0008] 为了尽力克服差的吸收/稳定性问题并最大化姜黄素的有益效果,在过去的几十年中已经研究了许多种方法。这些方法包括制备脂质体结构或磷脂结构、纳米颗粒和结构类似物。Anand等人,Mol. Pharmaceutics, 2007, 4 (6), 807-818提供了这些不同方法的详尽综述。

[0009] 例如,WO 2007/101551描述了使用植物或合成来源的脂质的磷脂与姜黄素的复合物。提供了姜黄素对脂质的高摩尔比,从而在所得复合物中具有约16.9%的姜黄素。然而,所得产品是粘性蜡。这使得基本上不可能进行包封,因此该产品几乎肯定会以片剂的形式提供。尽管片剂是合适的递送该复合物的形式,但从制备的角度来看,包封可能是更有吸引力的选择,特别是对于油系制剂。如果所得复合物溶液不是太粘稠,则通常仅有包封是可以容易地实现的。

[0010] 许多研究小组正在探索的不同途径是将姜黄素与辅剂组合。最近已经证明,例如胡椒碱、槲皮素或 ω -3多不饱和脂肪酸(例如二十二碳六烯酸(DHA)和/或二十碳五烯酸(EPA))的化合物在与姜黄素组合使用时产生协同疗效,然而确切的作用模式尚不确定。这些方法也已在Anand等人,2007中概述。

[0011] 还认为,姜黄素的协同作用仅限于多不饱和脂肪酸的较小子集(约8个,包括DHA和EPA),因为这些脂肪酸具有20个或20个以上的碳链长度。这使得身体可以容易地吸收它们。这与例如碳链长度为18的亚油酸的其它脂肪酸相当。

[0012] 例如,Altenburg等人,BMC Cancer,2011,11;149描述了DHA和姜黄素在抑制多种乳癌细胞系中的协同作用。据该文章所报道,取决于所抑制的乳癌细胞系的类型,DHA对姜黄素的最佳比为约2:1-1:1。

[0013] 在另一项研究中,Swamy等人,Nutrition and Cancer,2008,60:S1,81-89报道,约2.5:1的比(DHA对姜黄素)表现出对BxPC-3细胞(一种形式的胰腺癌细胞)的凋亡的最大效力。

[0014] 因此,尽管有合理的信息指导配制者确定姜黄素对辅剂(例如DHA)的最佳比,但通常难以配制这样的组合物,所述组合物保持所需的比(其可取决于所需的确切疗效而有所不同),同时还试图解决有关姜黄素的不稳定性、不溶性和吸收差以及所述组合物的其它因素(例如优选的粘度要求)的问题。

[0015] 例如,在试图实现所需的DHA与姜黄素的摩尔比(和浓度)时,可导致更高的粘度,这同样可以使包封成为困难的制备选择。

[0016] 因此,尽管有一定的进步,但仍然非常需要改善姜黄素的生物利用度和疗效、增加姜黄素的负载量的能力、所得组合物的稳定性以及以方便的剂型制备药物的容易性/成本。

[0017] 本发明的目的是解决上述问题中的一个或多个或者至少向公众提供有用的选择。

[0018] 所有参考文献,包括本说明书中引用的任何专利或专利申请均通过援引加入本文。没有承认任何参考文献构成现有技术。对参考文献的讨论只是陈述了其作者的主张,并且本申请人保留置疑所引用文献的准确性和适当性的权利。应当清楚地理解的是,尽管本文引用了许多现有技术出版物,但在新西兰或任何其它国家,这种引用并不构成承认这些文献中的任一者构成本领域公知常识的一部分。

[0019] 在整篇本说明书中,词语“包含”或其变化形式例如“包括”或“含有”应理解为意指包括所述的要素、整数或步骤、或者要素、整数或步骤的组,但不排除任何其它要素、整数或步骤、或者要素、整数或步骤的组。

[0020] 本发明的其它方面和优点根据随后的描述将变得显而易见,随后的描述仅以举例方式给出。

发明内容

[0021] 根据本发明的第一个方面,提供包含磷脂和姜黄素的复合物,其特征在于,所述磷脂源自海产品油(marine oil)。

[0022] 根据本发明的另一个方面,提供包含磷脂和姜黄素的复合物,其特征在于,所述磷脂源自海产品油和卵磷脂。

[0023] 根据本发明的另一个方面,提供包含磷脂和姜黄素的复合物的组合物,其特征在

于,所述复合物中的所述磷脂源自海产品油。

[0024] 根据本发明的另一个方面,提供制备基本上如上文所述的复合物或组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0025] a) 通过将一定量的姜黄素溶解在溶剂中形成第一溶液;

[0026] b) 通过将所述第一溶液与一定量的源自海产品油的磷脂混合形成另一溶液;

[0027] c) 处理所述另一溶液,以形成所述复合物;

[0028] d) 将所述复合物与所述溶剂分离。

[0029] 根据本发明的另一个方面,提供使用基本上如上文所述的组合物的治疗方法,其中使用所述组合物治疗或预防以下病症中的一种或者至少提供以下病症中的一种的补充治疗或预防:

[0030] • 癌症,

[0031] • 心脏病,

[0032] • 糖尿病,

[0033] • 克罗恩病,以及

[0034] • 各种神经疾病。

[0035] 本发明令人惊奇和有利地受益于巧妙地使用源自海产品油的磷脂,所述海产品油具有高含量的磷脂并且天然地富含多不饱和脂肪酸例如DHA和EPA。简单地说,本发明:

[0036] -允许使用源自海产品油的磷脂形成稳定的复合物,并且通过形成稳定的复合物,防止组分的分离(因此,本发明确保了姜黄素的有效吸收);

[0037] -提供高水平的磷脂,进而提供高水平的多不饱和脂肪酸例如DHA和EPA(固有地存在于海产品油磷脂的尾部)。因此,该增加的脂肪酸水平有助于实现所需的姜黄素对脂肪酸的摩尔比,这进而又有益于提供在这些脂肪酸与姜黄素之间看到的协同效应。

[0038] 在整篇本说明书中,术语海产品油应被理解为意指源自海洋生物例如鱼类和贝类的任何油,并且其中所述油包含一种或多种含有至少一种类型的多不饱和脂肪酸的磷脂。

[0039] 此类海产品油的一些具体实例包括贻贝油、磷虾油、鲑鱼油、乌贼油等。海产品油的另一实例可以是源自鱼卵的油,同样可能来自鱼类和贝类。

[0040] 海产品油,例如上文例示的这些,有益地具有相对高的磷脂含量。因此,这些可有益地用于本发明,以帮助实现姜黄素对磷脂和脂肪酸的优选的摩尔比,如下文进一步讨论的。通过使用海产品油,例如上文例示的那些,所述复合物还有益地提供由存在于源自海产品油的脂质中的 ω -3脂肪酸(例如DHA或EPA)与姜黄素提供的协同治疗效果。

[0041] 应理解,可首先从海产品油提取磷脂(例如通过丙酮沉淀),然后将其加入姜黄素中(减去海产品油的剩余组分)以形成复合物。在这样的情况下,在磷脂沉淀后可产生蜡状物质,然后可用稀释剂将其稀释,然后与姜黄素复合。

[0042] 优选地,所述组合物包含海产品油。这是优选的选择,因为海产品油的许多组分可以改善姜黄素的治疗有效性或稳定性。例如,贻贝油具有约91种不同类型的脂肪酸。

[0043] 尽管脂肪酸DHA和/或EPA与姜黄素之间的这种协同作用为人所知已有相当长的时间,但在本领域尚无人实现本发明的姜黄素与源自海产品油的磷脂的真正复合。到目前为止,研究人员仅在证明DHA/ ω 3与姜黄素的组合,但从未想到使姜黄素与富含此类组分的磷脂真正复合,从而用单一组分实现两种有益效果(即,受益于与脂肪酸之间的协同作用,又

与磷脂形成复合物)。

[0044] 另一方面,研究人员已经主要转向使用植物油(例如大豆卵磷脂油)来复合姜黄素。据认为,大豆磷脂已经成为该姜黄素复合的支柱,因为已知它们在人体中被高度吸收,并且即使在高剂量下在体内也不表现出对动物的任何长期效果。另外,在大豆油中存在大量的多不饱和脂肪酸(例如亚油酸)使其成为用于降低例如心脏病的疾病的风险的有吸引力的选择。然而,主要的缺点是,未报道植物油中的短链脂肪酸(例如亚油酸)与姜黄素的协同作用。

[0045] 在整篇本说明书中,术语磷脂应被理解为意指包含疏水性尾部和亲水性头部的任何类型的脂质。在本发明的上下文中,使用磷脂形成胶束复合物,以保护姜黄素。

[0046] 优选地,海产品油包含大于20%w/w的磷脂。已知海产品油(例如鲑鱼油、贻贝油、磷虾油和乌贼油)全部具有高于20%的磷脂含量。一种特别优选的具有高水平的磷脂的海产品油是贻贝油,其磷脂水平约为65%w/w。

[0047] 最优选地,所述海产品油包含约40%w/w的磷脂。

[0048] 更优选地,所述磷脂选自磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酸(PA)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰肌醇磷酸(PIP)、磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)和磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)。

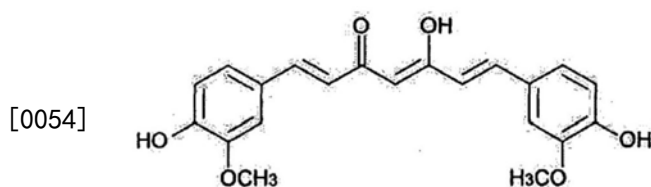
[0049] 最优选地,所述复合物中的所述磷脂中的至少一部分是磷脂酰胆碱(PC)。这是因为PC是常用的磷脂并且在领域中很好理解。然而,潜在地,任何一种磷脂或磷脂的组合都可以用于本发明。

[0050] 再者,具有PC和PI二者的海产品油的良好实例包括贻贝油、磷虾油和鲑鱼油。

[0051] 或者,所述磷脂选自众多类型的鞘磷脂。

[0052] 在该替代实施方案中,所述磷脂选自神经酰胺磷酸胆碱或神经酰胺磷酸乙醇胺(分别为鞘磷脂、SPH或Cer-PE)和神经酰胺磷脂。

[0053] 在整篇本说明书中,术语姜黄素应被理解为意指任何类姜黄素。类姜黄素可以仅仅是如以下结构中所示的姜黄素,或者可以是具有各种化学基团的姜黄素衍生物,所述化学基团提供化合物的改善的稳定性或其它药物代谢动力学性质。



[0055] 姜黄素可以从天然来源例如姜黄分离,或者它可以通过一系列技术来合成制备。

[0056] 最优选地,使用去甲氧基姜黄素。在Cuomo等人,J.Nat.Prod.2011,74,664-669中已证明,磷脂制剂对去甲氧基化的类姜黄素的吸收的增加远远大于对姜黄素的吸收的增加,因此使其特别适用于本发明。另一种常用的替代姜黄素是双去甲氧基姜黄素。

[0057] 然而,任何其它形式的姜黄素,无论是目前已知的还是将来开发的,都可用作本发明的一部分,而不偏离本发明的范围。

[0058] 优选地,所述复合物包含大于1%w/w的姜黄素。

[0059] 优选地,所述复合物包含1-15%w/w的姜黄素。

[0060] 如上文所讨论的,姜黄素的更高的浓度和负载量是一种改善姜黄素更多地吸收到身体中的最终目标的策略。

[0061] 更优选地,所述复合物包含约2-8%w/w的姜黄素。当然,可将本发明的复合物内的姜黄素的水平增加到超过8%。这将在本说明书中进一步讨论。

[0062] 复合物中的摩尔比的优选实例

[0063] 最优选地,所述复合物中的姜黄素对多不饱和脂肪酸的摩尔比为约1:2-20:1。

[0064] 最优选地,所述复合物中的姜黄素对多不饱和脂肪酸的摩尔比为约1:2-5:1。

[0065] 如上文参考Altenburg和Swamy所讨论的,有报道表明,对于所研究的癌细胞系提供最强协同效应的最优选的摩尔比为约2.5:1(DHA对姜黄素)。然而,显然,超过20:1的更高比(DHA和/或例如EPA的其它脂肪酸对姜黄素)也表现出协同作用,但程度较轻。很可能的是,取决于特定的治疗用途(例如,所靶向的癌细胞的类型),提供增强的协同作用的摩尔比可能会发生变化。

[0066] 最优选地,姜黄素对源自海产品油的磷脂的比为约1:5-1:20。

[0067] 此类优选的比是有益的,因为已发现它们在由本发明人进行的试验实施例中有效地发挥作用,并且充分证明能提供姜黄素与磷脂的合适的复合。例如,WO 2007/101551在实施例4中表明,当姜黄素对磷脂的比高达1:4时,可实现高达16%w/w的姜黄素在稳定的复合物中。显然,如果磷脂的量以该比增加,则可以实现稳定的复合物。

[0068] 下文提供姜黄素对磷脂的比为特别优选的1:10的实例。

[0069] 贻贝油具有约65%w/w的磷脂,并且还包含约24%w/w的EPA和13%的DHA,总计约37-38%的多不饱和脂肪酸,所述多不饱和脂肪酸主要与磷脂结合。因此,如果向100kg(约100L)贻贝油中加入4kg姜黄素,则可在所得复合物中实现约1:16的比(姜黄素对磷脂),并且在复合物中提供约40g/L(或4%w/w)的姜黄素。

[0070] 研究表明,姜黄素在体内的疗效(通过体外试验表明)仅为约10 μ M(3mg/L姜黄素)。因此,这种组合物可提供显著过量的姜黄素,然而,如上文所讨论的,其中大量不能在体内吸收。这里假定,基于本发明人进行的研究,接近100%的所加入的姜黄素能够与磷脂复合。

[0071] 同样地,这个实例会提供约11:1的脂肪酸(即DHA和EPA的组合)对姜黄素的摩尔比。DHA对姜黄素的特定摩尔比为约4:1,并且EPA对姜黄素的特定摩尔比为约8:1。如上文所指出的,这在证明可提供协同效应的DHA对姜黄素的例示优选摩尔比的范围内。然而,仍优选的是,将这些摩尔比增加到例如约2.5:1的DHA对姜黄素的摩尔比,已表明该摩尔比具有最有效的协同作用。

[0072] 例如,该最优选的摩尔比可以简单地通过将复合物中姜黄素的量增加到约12%w/w(即,使对DHA的比接近2.5:1)来实现。这是可以实现的,因为在实现稳定的复合物所要求的姜黄素对磷脂(由贻贝油提供)的优选比值范围内尚有“活动空间”。然而,在这种情况下,由于源自贻贝油的磷脂中的大量脂肪酸,组合物可能会变得相当粘稠或蜡状。尽管这可能难以用油系液体以胶囊形式提供,但是由于较高的粘度仍然可以片剂形式提供。

[0073] 包含卵磷脂的复合物的优选实施方案

[0074] 为帮助实现和/或保持所需的姜黄素对脂肪酸的摩尔比,以及帮助避免可能由于脂肪酸而发生的粘度增加的问题,本发明人已得出了特别优选的发明概念。对于包含本发明的复合物的较低粘度的油系液体的包封,这是特别优选的概念。

[0075] 优选地,所述复合物包含一定量的卵磷脂。

[0076] 在整篇本说明书中,术语卵磷脂应被理解为意指来自动物或植物组织的物质的任何混合物,其包括磷脂以及其它组分,例如磷酸、胆碱、脂肪酸、甘油、糖脂和/或甘油三酯。在整篇本说明书中,术语卵磷脂应同样被这样理解,它是与本发明的海产品油不同的物质,它提供磷脂的来源,但缺乏例如DHA和EPA的 ω -3脂肪酸。

[0077] 在此类实施方案中,应理解,磷脂的总量可以保持相同(例如,优选地,姜黄素对磷脂为1:100-1:5),其中卵磷脂为对姜黄素的该优选比值提供部分磷脂。

[0078] 本发明人发现,当掺入卵磷脂时,磷脂与姜黄素的复合物的稳定性未受妨碍,因为姜黄素对磷脂的摩尔比并未过度变化。

[0079] 同样,可增加由源自卵磷脂的磷脂和源自海产品油的磷脂支持的复合物和组合物中的姜黄素的量。

[0080] 因此,这使得复合物内姜黄素对脂肪酸(来自海产品油的磷脂)的摩尔比增加,因为复合物中脂肪酸的量未增加。这不仅允许配制者增加姜黄素对脂肪酸的摩尔比,而且也避免了归因于脂肪酸的有害的粘度增加。

[0081] 因此,卵磷脂的包含仍然巧妙地提供复合物的稳定性和姜黄素的保护所需要的磷脂来源,但却没有加入额外的 ω 3脂肪酸的缺点(即增加的粘度)。因此,加入卵磷脂的结果是,可以有利地将姜黄素对脂肪酸的摩尔比增加到所需水平,而不会过度地影响复合物和/或组合物的粘度。

[0082] 优选地,所述组合物中的卵磷脂对海产品油的比为1:3-3:1。最优选地,所述组合物中的卵磷脂对海产品油的比为约2:1。

[0083] 在优选的实施方案中,卵磷脂是植物卵磷脂油。例如,植物卵磷脂油可以是本发明人认为特别适用于本发明的大豆卵磷脂油或向日葵卵磷脂油。这是因为向日葵卵磷脂油和大豆卵磷脂油两者均可提供作为脑功能的健康补充的胆碱。

[0084] 然而,其它卵磷脂来源也在本发明的范围之内。

[0085] 本发明人预见到,相对于粉末形式,卵磷脂最好以液体形式提供,以避免不利地和不必要地增加粘度。

[0086] 优选地,所述组合物包含稀释剂。

[0087] 本发明人预见到,由海产品油和卵磷脂提供的磷脂的量足以支持具有高达5%w/w的姜黄素浓度并且可能如WO 2007/101551中所记载的更高浓度的稳定复合物。然而,在姜黄素的大于约5%w/w的这些更高浓度下,即使向组合物中加入卵磷脂以代替一部分海产品油磷脂,复合物的粘度仍然可能增加到超过包封的可行粘度。

[0088] 优选地,所述组合物包含稀释剂。这是除加入卵磷脂以外特别有利的特征,因为可以更容易地将复合物中姜黄素的浓度增加到WO 2007/101551中所讨论的浓度,同时保持粘度在包封的可行水平下,并且同时还有益地实现所需的姜黄素对脂肪酸的摩尔比。这种巧妙的方法依赖于知识和本发明人进行的初步试验,即,由于能够将姜黄素对磷脂的比增加到超过1:5,因此,可容易地由贻贝油或卵磷脂提供磷脂的量。因此,通过用稀释剂替换一定量的卵磷脂(例如1份卵磷脂),可以降低组合物的总粘度,但仍保持复合物稳定。

[0089] 例如,本发明人设想1:1:1的近似比(稀释剂:卵磷脂:贻贝油)。然而,应理解,可以使用稀释剂对卵磷脂和贻贝油的其他比或量,只要配制者使复合物中的姜黄素保持稳定。

这可以通过简单的试验直接确定,因此,不应被视为超出本发明的范围。

[0090] 优选地,所述稀释剂是油酸。例如油酸的稀释剂的优点在于,它提供了与组合物的其余部分相同的油性基质,但有利地缺乏磷脂,因此,与其它组分相比粘度较低。当然,其它类型的稀释剂也可用,但本发明人优选不富含 ω 6的那些,因为这些与心脏病有关。

[0091] 优选地,所述组合物在35°C下在21号转子上以1.5rpm测量的粘度低于5000cPs。

[0092] 优选地,可以向所述组合物中掺入附加的组分。这些组分不一定与所述复合物结合,但可以帮助改善稳定性,或者例如,可以作为辅剂加入,以改善所述组合物的疗效。

[0093] 优选地,所述组合物包含 ω 3脂肪酸的其它来源。例如,可将DHA单独加入所述组合物中。在关于癌症的治疗或预防的各种科学研究中,已经证明DHA与姜黄素协同作用。这种协同作用同样可以扩展到姜黄素的其它治疗用途。

[0094] 优选地,所述组合物包含槲皮素。

[0095] 优选地,所述组合物包含胡椒碱。

[0096] 已知槲皮素和胡椒碱是姜黄素的辅剂,例如以增加姜黄素的吸收或效能,从而实现改善的疗效。

[0097] 优选地,所述辅剂中的部分或全部同时与磷脂复合。如下文所讨论的,优选地,与姜黄素一起在溶解于溶剂中之前并且在加入源自海产品油的磷脂(优选地,在一些实施方案中卵磷脂/稀释剂)之前加入槲皮素和胡椒碱。以这种方式,槲皮素被认为能够以与姜黄素相同的方式与磷脂复合。

[0098] 制备方法

[0099] 根据本发明的另一个方面,提供制备基本上如上文所述的组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0100] a) 将一定量的姜黄素溶解在溶剂中,以形成第一溶液;

[0101] b) 将所述第一溶液与一定量的源自海产品油的磷脂混合,以形成另一溶液;

[0102] c) 处理所述另一溶液,以形成复合物;以及

[0103] d) 将所述复合物与所述溶剂分离。

[0104] 本发明中所使用的溶剂可以根据所使用的姜黄素的类型或量,以及磷脂和/或拟用于所述组合物或复合物的其它组分的类型或量而变化。因此,溶剂的确切组成不应被视为是限制性的。

[0105] 其中第一成分是基于天然植物或动物的提取物的优选实施方案可以使用一种或多种选自以下列表的溶剂,然而,应理解,这个列表不是穷尽性的,因此不应被视为是限制性的。

[0106] • 己烷

[0107] • 苯

[0108] • 甲苯

[0109] • 乙醚

[0110] • 氯仿

[0111] • 乙酸

[0112] • 丁醇

[0113] • 异丙醇

[0114] • 丙醇

[0115] • 乙醇

[0116] • 甲醇

[0117] • 甲酸

[0118] • 二甲基亚砷

[0119] • 丙酮。

[0120] 优选地,所述溶剂是质子溶剂。在整篇本说明书中,术语质子溶剂应被理解为意指具有结合到氧(即羟基)或氮(即胺基)的氢原子的任何溶剂。根据上文的列表,质子溶剂包括乙酸、丁醇、异丙醇、乙醇、甲醇和甲酸。

[0121] 最优选地,所述溶剂是乙醇。

[0122] 优选地,步骤a)包括将约40-50体积份的溶剂与约1份姜黄素混合。

[0123] 这个比有助于确保姜黄素充分溶解并且防止在混合过程中沉淀。该过程也可以借助于在升高的温度下进行所述溶解步骤。

[0124] 例如乙醇的溶剂是有利的,因为食品级质量的乙醇是可以商购用于诸如此类的处理工艺。

[0125] 处理所述另一溶液以形成所述复合物的步骤可以通过多种方式实现。有许多已知的使用磷脂和药物或化合物形成胶束复合物的技术,例如如W0 2007/10155中所记载的。然而,在不形成所述复合物的情况下,姜黄素和磷脂不稳定并且会迅速分离。这不仅对于贮存期限稳定性成问题,而且也降低姜黄素的生物利用度,如背景技术中所指出的。为了改善吸收,包括形成复合物的技术帮助保持姜黄素与磷脂结合以在体内实现改善的吸收。

[0126] 优选地,步骤c)包括通过蒸发进行分离。

[0127] 优选地,步骤c)包括加热所述另一溶液以使所述另一溶液的温度升高到高于所述溶剂的沸点,但低于所述另一溶液中的剩余组分的沸点。

[0128] 优选地,步骤c)包括在压力容器中加热所述另一溶液。

[0129] 最优选地,在低于大气压下加热所述另一溶液。这降低所述溶剂和流体的沸点,并允许在较低温度下有效蒸发。

[0130] 在一些实施方案中,可以充分降低压力容器中的压力以促进所述溶剂在室温下蒸发,由此省去了对于加热的需要。

[0131] 在一些实施方案中,可以升高压力容器中的压力,以提高所述溶剂和流体的沸点,由此需要较高水平的加热以蒸发所述溶剂。

[0132] 也可能有益的是,步骤a)到步骤c)包括例如30分钟的回流时间。回流可发生在将姜黄素溶解在溶剂的过程中以及随后发生在将磷脂加入溶液中之后。在这些步骤期间,乙醇被“蒸发出来”,同时仍然包含在压力容器中,由此蒸发的乙醇在这段时间内以循环方式回到溶液中。该回流有助于所述复合物的形成。

[0133] 在制备方法的特别优选的实施方案中,所述方法包括以下步骤:

[0134] a) 将一定量的姜黄素溶解在乙醇中,以形成第一溶液;

[0135] b) 将所述第一溶液与一定量的包含磷脂的海产品油混合,以形成另一溶液,以及

[0136] c) 从所述另一溶液蒸发掉乙醇,以产生磷脂与姜黄素的复合物。

[0137] 在一些实施方案中,通过将姜黄素、乙醇和源自海产品油的磷脂合并在一起并混

合以形成所述另一溶液而同时进行所述步骤a)和b)。

[0138] 作为进一步优选的实施方案,步骤b)包括向所述第一溶液中加入一定量的卵磷脂。在这个实施方案中,最优的卵磷脂对海产品油的比为约2:1。

[0139] 作为进一步优选的实施方案,步骤b)包括向所述第一溶液中加入一定量的稀释剂。当然,卵磷脂和/或稀释剂可以在不同的阶段加入,并且对本发明的结果没有显著影响。

[0140] 在一些优选的实施方案中,煮沸步骤可以在大气压下或高于大气压下进行,由此加热所述另一溶液以超过乙醇的沸点。

[0141] 在优选的实施方案中,蒸发掉的乙醇通过蒸发器收集并回收。

[0142] 在一些优选的实施方案中,煮沸步骤可以通过降低包含所述另一溶液的容器中的压力来进行,所述降低的压力降低乙醇的有效沸点。

[0143] 通过施加真空来降低蒸发的温度是有利的,因为它减少油变腐败的机会。油对热、光和暴露于氧敏感。真空的使用可降低热和氧对油变质的作用。

[0144] 优选地,步骤c)包括在约40-50°C下施加缓慢真空(slow vacuum)1-2小时,然后施加完全真空,直到所有乙醇都被蒸发掉。

[0145] 在一些实施方案中,可以采用减压和加热所述另一溶液的组合来蒸发掉乙醇。

[0146] 通过施加真空来降低蒸发的温度是有利的,因为它减少油变腐败的机会。油对热、光和暴露于氧敏感。真空的使用可降低热和氧对油变质的作用。

[0147] 在一些实施方案中,可以增加压力,从而增加乙醇的沸点,由此需要更大程度的加热以蒸发乙醇。

[0148] 应理解,蒸发速率可以通过增加和降低包含所述另一溶液的压力容器内的压力来控制。

[0149] 在优选的实施方案中,压力容器中的真空压力为1-20托。

[0150] 本发明的优点:

[0151] -使姜黄素与海产品油磷脂复合由于姜黄素受复合物保护而改善生物利用度。

[0152] -与磷脂复合防止在简单加入姜黄素与油组合(未复合)时看到的分离。

[0153] -磷脂源自海产品油能够实现优选的复合物中的姜黄素对脂质的摩尔比。

[0154] -使用源自海产品油的磷脂有益地保持在 ω 3脂肪酸与姜黄素之间所看到的协同效应。 ω 3脂肪酸存在于海产品油磷脂中。

[0155] -用于治疗组合物中的海产品油具有良好的公众接受性和信任。

[0156] -加入卵磷脂代替部分源自海产品油的磷脂有益地允许姜黄素对脂肪酸的摩尔比增加到特别优选的比(例如,DHA对姜黄素为2.5:1),而不会导致相应的归因于源自海产品油的磷脂的脂肪酸的粘度增加。这特别有益于将复合物中姜黄素的浓度增加到高于约2% w/w而且仍然能够配制成胶囊。

[0157] -加入另一稀释剂代替部分海产品油和/或卵磷脂可以帮助配制者将卵磷脂的浓度进一步增加到超过8%,然而仍保持可用于包封方法的粘度。

[0158] -本发明还通过将姜黄素的浓度增加到超过约20%提供稳定的复合物和较高的姜黄素对脂肪酸的摩尔比。然而,在此类实施方案中,由于组合物的较高的粘度,最优的选择是压片。

附图说明

[0159] 由随后的以举例方式并参考附图提供的描述,本发明的其它方面会变得显而易见,其中:

[0160] 图1是一种优选的制备本发明的组合物的方法的流程图,并且

[0161] 图2是一种优选的制备本发明的组合物的方法的进一步更详细的流程图。

[0162] 最佳实施方式

[0163] 图1是流程图,其示出了制备特别优选的本发明组合物的全部阶段。图1的框1描绘了将各种组分,例如姜黄素、乙醇、海产品油和卵磷脂合并的阶段。应理解,合并可以任何顺序进行,而不偏离本发明的范围。

[0164] 图1的框2描绘了混合步骤,其中混合所述另一溶液以均匀地分布不同组分。应理解,该步骤可以与框1的合并步骤和/或步骤3的回流/蒸发组合。混合步骤2可以在步骤3的回流/蒸发之前进行固定的时间以确保均匀混合。

[0165] 图1的框3描绘了回流/蒸发步骤。回流/蒸发可以多种方式实现,包括:

[0166] • 在环境压力下煮沸混合的另一溶液,直到溶剂已被蒸发掉;

[0167] • 在高于环境压力下在升高的温度下煮沸混合的另一溶液;

[0168] • 在低于环境压力下在降低的温度下煮沸混合的另一溶液。

[0169] 应理解,所述另一溶液的煮沸可涉及所述另一溶液中所包含的一种或多种流体的煮沸。例如,溶剂的沸点可大幅低于所述另一流体中的其它流体的沸点,因此可以控制温度/压力以仅蒸发掉溶剂。

[0170] 可以手动或者通过控制系统来控制蒸发阶段,以控制蒸发速率。

[0171] 图2示出了上述方法的更详细的流程图。

[0172] 通常,所使用的姜黄素最初呈粉末形式。可将粉末溶解在溶剂中,并向所得溶液中加入至少一种或多种其它化合物。如果所述一种或多种其它化合物包括粉末状化合物,也可将这些化合物溶解在溶剂中,然后与其它化合物合并。也可将溶剂与特别粘稠的流体组合,以使所述粘稠的流体更具流动性。

[0173] 在一些实施方案中,可以包括其他步骤,所述其他步骤涉及在回流/蒸发阶段期间取流体的样品并对所述样品进行离心,以确定至少所述第一成分与至少一种其它成分中的至少一种之间的结合程度。应理解,在尚未发生结合的情况下,离心导致形成所述第一成分的沉降。在已发生强烈结合的情况下,在离心期间形成很少沉降或不形成沉降。

实施例

[0174] 通过参考以下实施例对本发明进行进一步说明。然而,这些实施例不应被解释为限制性的。

[0175] 实施例1-制备方法

[0176] 在这个实施例中,所加入的各组分的量基于如实施例2中所示的“按重量计”的量。

[0177] 步骤1:在真空罐中,将40-50份乙醇与一定量的姜黄素、槲皮素和胡椒碱混合。

[0178] 步骤2:在回流和约40-50°C的温度下进行混合,直到所有组分都溶解。

[0179] 步骤3:首先将一定量的贻贝油和卵磷脂预混合在一起,然后加入到通过步骤2形成的溶液中。

[0180] 步骤4:在回流30分钟后,将来自步骤3的混合物在缓慢真空下于约40-50℃进一步混合1-2小时,然后施加完全真空,直到所有乙醇都被蒸发掉并收集在蒸发器中,使姜黄素与磷脂结合形成复合物。

[0181] 实施例2-本发明的例示性组合物

	组分	相对量
[0182]	去甲氧基姜黄素	3.76% w/w
	贻贝油	31.9% w/w
	植物油卵磷脂	63.9% w/w
[0183]	胡椒碱	0.04% w/w
	槲皮素	0.2% w/w
	总计	约 100%

[0184] 实施例3

[0185] 为了说明形成姜黄素-磷脂复合物对稳定性的有效性,进行以下研究。

[0186] 通过用混合器直接混合按重量计4%的姜黄素粉末与500ml贻贝油制备对照组合物。将混合物在混合器中剧烈混合20分钟。

[0187] 然后,根据实施例1(制备方法)和实施例2(实例组合物)中所概述的方法以及根据本发明制备可比的试验组合物(4%姜黄素)。

[0188] 将对照和试验组合物均置于IEC DPR6000离心机中,并经历5400G 1小时。对于各对照混合物,称重所得沉淀。

[0189] 结果表明,对照组合物仅具有按重量计0.3%的可溶性姜黄素。这与已知的0.2-0.5%w/w的姜黄素溶解率相关。相反,试验组合物不产生任何沉淀,表明全部4%w/w的姜黄素都与来自贻贝油或卵磷脂的磷脂结合。

[0190] 实施例4

[0191] 本发明人将仅具有海产品油的组合物与具有海产品油和卵磷脂两者的组合物进行了比较。对于两种组合物,姜黄素的浓度均保持在4%w/w。发现,在具有卵磷脂的组合物中复合物的稳定性未受影响。这意味着,对于包含卵磷脂的组合物,即使在姜黄素的负载量增加到超过4%w/w时,也仍然可以实现方便的包封技术。

[0192] 仅以举例方式描述了本发明的各方面,应理解,可在不偏离其范围的情况下对其做出修改和添加。

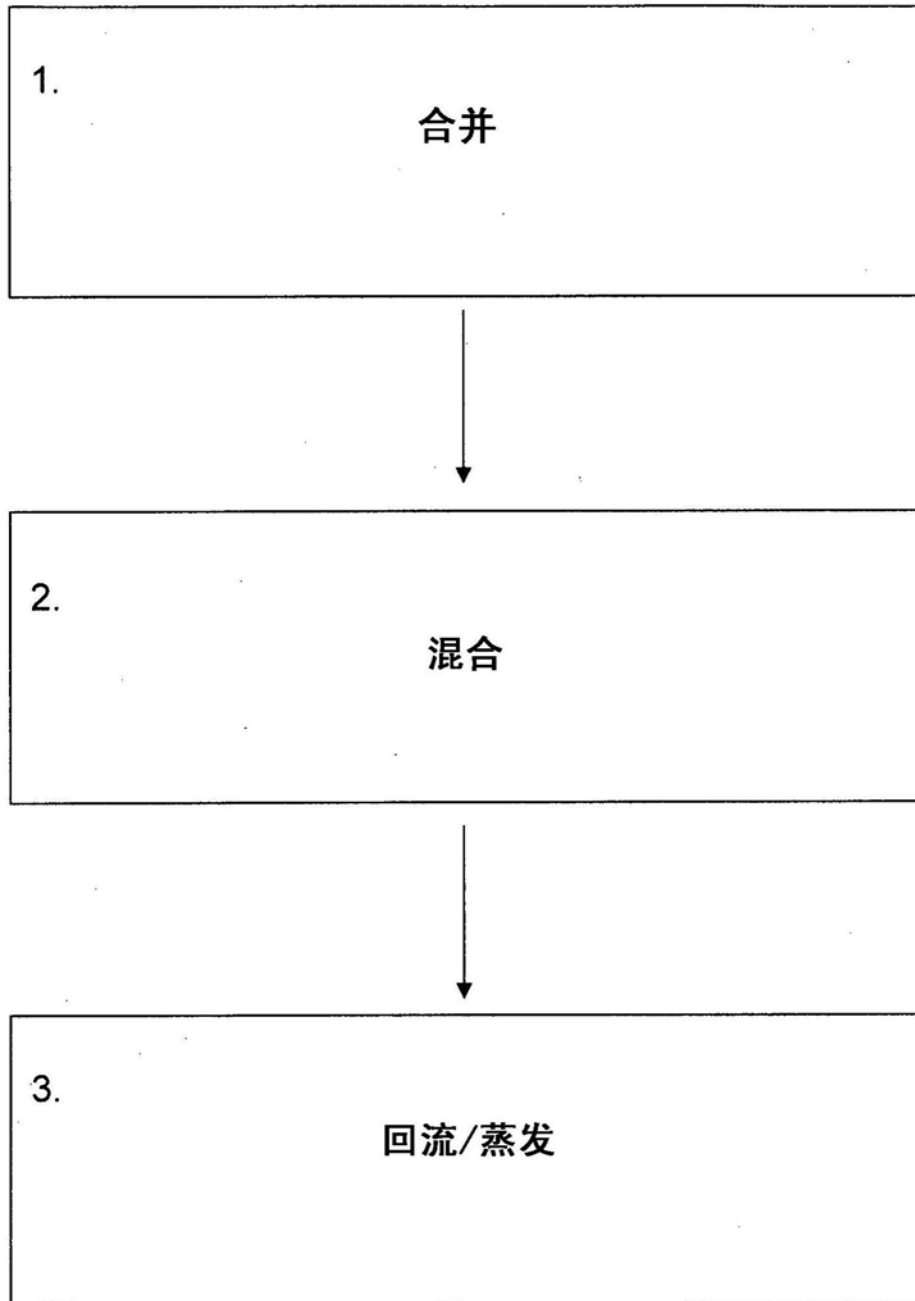


图1

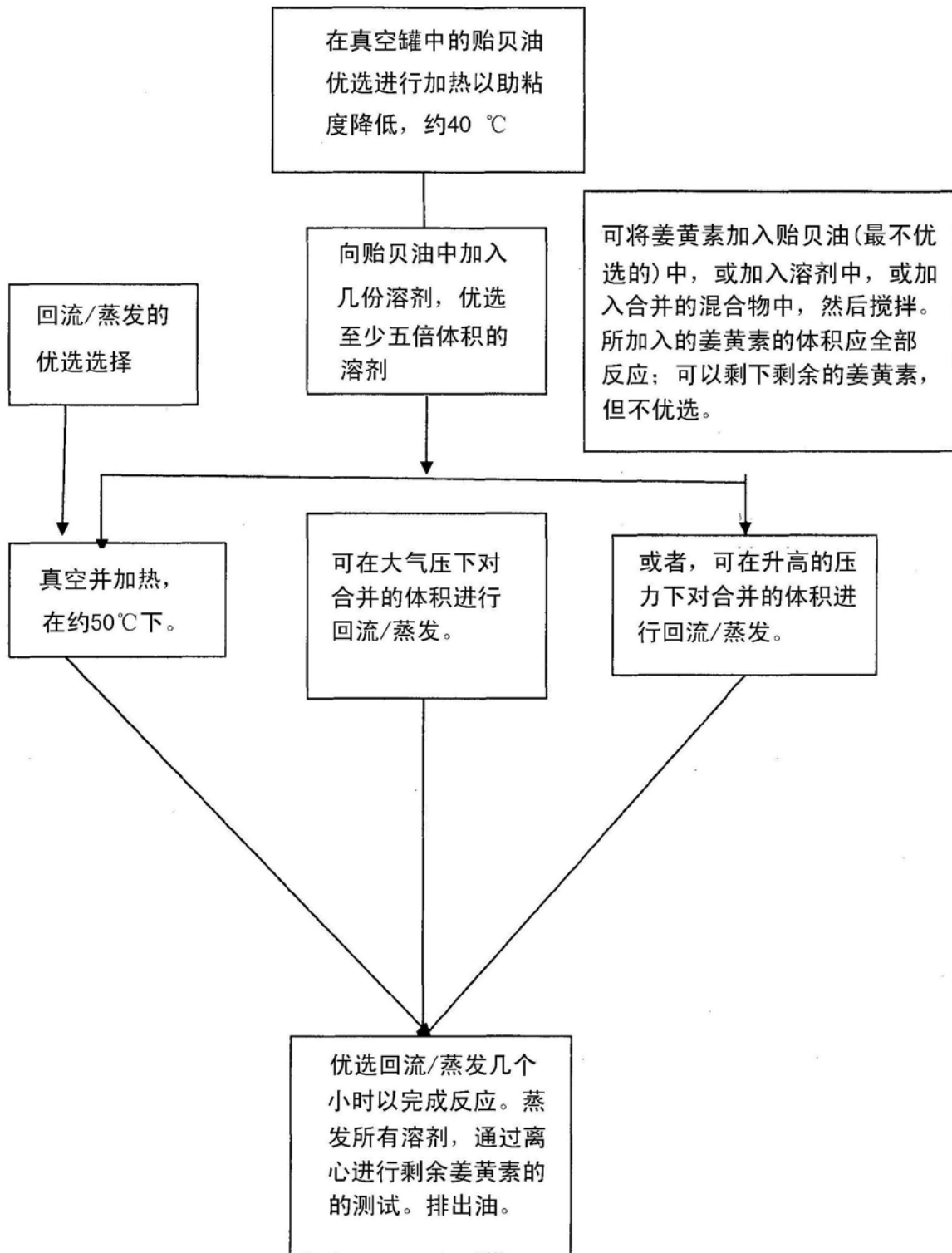


图2