

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610043054.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 13 日

[11] 公开号 CN 1875960A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 33/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.29

[21] 申请号 200610043054.1

[71] 申请人 西北农林科技大学

地址 712100 陕西省杨凌示范区邠城路 3 号

西北农林科技大学动科学院

[72] 发明人 欧阳五庆 寇贺红

[74] 专利代理机构 西安西达专利代理有限公司

代理人 李文义

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种丁香酚纳米乳药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种丁香酚纳米乳药物，由肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温 - 80、司盘 - 80、丁香酚组成的水包油型纳米乳体系。该丁香酚纳米乳药物大大提高了原丁香酚抗菌消炎、杀虫驱虫、解热镇痛、抗动物寄生虫等效果，同时本发明药物属于植物源药物，不会引起食品、肉品药物残留以及环境毒物危险和病原耐药性，是一种良好的绿色、安全、高效的抗寄生虫纳米级药物。

1. 一种丁香酚纳米乳药物，由下列质量百分比的原料组成：

肉豆蔻酸异丙酯 0.77%~15.38%、霍霍巴油 0.15%~3.08%、维生素 E 油 0.08%~1.54%、吐温-80 5.83%~37.50%、司盘-80 1.17%~7.50%、去离子水 25.00%~91.90%、丁香酚 0.10%~10.00%。

2. 根据权利要求 1 所述的丁香酚纳米乳药物，其中各原料的质量百分比为：

肉豆蔻酸异丙酯 0.77%~11.26%、霍霍巴油 0.15%~2.18%、维生素 E 油 0.08%~1.38%、吐温-80 5.83%~27.80%、司盘-80 1.17%~5.50%、去离子水 50.00%~82.00%、丁香酚 0.10%~5.00%。

3. 根据权利要求 1 所述的丁香酚纳米乳药物，其中各原料的重量百分比为：

肉豆蔻酸异丙酯 10.00%、霍霍巴油 2.00%、维生素 E 油 1.00%、吐温-80 16.25%、司盘-80 3.25%、去离子水 57.50%、丁香酚 10.00%。

4. 根据权利要求 1~3 所述的一种丁香酚纳米乳药物，其特征在于：所述的纳米乳药物的乳液滴粒径为 10~100nm。

5. 根据权利要求 1~3 所述的一种丁香酚纳米乳药物，其特征在于，所述的纳米乳药物可以用去离子水稀释成不同浓度的搽剂和浴液。

6. 一种权利要求 1 所述丁香酚纳米乳药物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

1) 称取各药物组分肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80、司盘-80、去离子水、丁香酚，备用；

2) 在 13℃~32℃室温条件下, 先将所述重量的肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80 和司盘-80 置于恒温磁力搅拌器上, 以 200~400rpm 搅拌 10min, 混合均匀;

3) 向混合物中慢慢滴加去离子水, 边滴加边搅拌; 开始时体系粘度较小, 随着水量的增加, 体系会变得黏稠, 此时体系可能会出现液晶相或水包油型纳米乳, 继续滴加并不断的搅拌, 当水量达到一定量时, 体系会突然变稀, 此时产生的即是 O/W 型纳米乳, 将去离子水加到足够量, 制备成澄清透明 O/W 型纳米乳, 最后再将丁香酚加入纳米乳中, 继续在恒温磁力搅拌器以 200~400rpm 搅拌, 搅拌的过程中会出现浑浊的现象, 继续维持 200~400rpm 搅拌, 维持 10~20min, 体系又会突然变成澄清透明、淡黄色的液体, 即制备成丁香酚纳米乳药物。

一种丁香酚纳米乳药物及其制备方法

技术领域

本发明属于兽药领域，涉及一种具有抗菌消炎、杀虫驱虫、解热镇痛、抗动物寄生虫的药物，具体涉及一种丁香酚纳米乳药物及其制备方法。

背景技术

丁香酚(Eugenol)是一种淡黄色或无色的澄明油状的有香味的化合物，是一种良好的植物源药物。丁香酚具有广泛的药理作用，主要有抗菌消炎、防腐保鲜、杀虫驱虫、解热镇痛、抗动物寄生虫的作用。由于丁香酚属挥发油类，极难溶于水，稳定性差，易于在传统制剂的生产和储藏过程中散失、影响药效，是目前技术有待解决的一个技术难题。

发明内容

本发明的目的是针对上述现有技术的缺陷和不足，提供一种兽医临床用于抗菌消炎、杀虫驱虫、解热镇痛、抗动物寄生虫的含丁香酚纳米乳药物，本发明通将丁香酚制成纳米乳，大大增强了丁香酚的效力，同时也解决了丁香酚极难溶于水，稳定性差的缺点。

由于纳米乳基质属于纳米级乳液，可以使药物增溶到纳米乳体系中提高其稳定性，同时也可以提高皮肤渗透性，可最大化的提高药物利用率，故本发明将丁香酚增溶于纳米乳基质，制成动物皮肤外用药，旨在通过该发明为兽医临床上提供新型的抗寄生虫药物，起到对动物寄生虫病的治疗和预防作用。

实现上述发明的目的是方案是一种丁香酚纳米乳药物，各组分用量为在

下述重量百分比范围都具有较好的效果:

肉豆蔻酸异丙酯:	0.77%~15.38%
霍霍巴油:	0.15%~3.08%
维生素 E 油:	0.08%~1.54%
吐温-80:	5.83%~37.50%
司盘-80:	1.17%~7.50%
去离子水:	25.00%~91.90%
丁香酚:	0.10%~10.00%

制备本发明药物的配方优选重量百分比范围是:

肉豆蔻酸异丙酯 0.77%~11.26%、霍霍巴油 0.15%~2.18%、维生素 E 油 0.08%~1.38%、吐温-80 5.83%~27.80%、司盘-80 1.17%~5.50%、去离子水 50.00%~82.00%、丁香酚 0.1%~5.00%。

制备本发明药物的配方最佳重量百分是:

肉豆蔻酸异丙酯 10.00%、霍霍巴油 2.00%、维生素 E 油 1.00%、吐温-80 16.25%、司盘-80 3.25%、去离子水 57.50%、丁香酚 10.00%。

本发明的另一目的是提供丁香酚纳米乳药物的制备方法,包括以下步骤:

1) 称取各药物组分肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80、司盘-80、去离子水、丁香酚,备用;

2) 在 13℃~32℃室温条件下,先将所述重量的肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80 和司盘-80 置于恒温磁力搅拌器上,以 200~400rpm 搅拌 10min,混合均匀;

3) 向混合物中慢慢滴加去离子水,边滴加边搅拌;开始时体系粘度较

小，随着水量的增加，体系会变得黏稠，此时体系可能会出现液晶相或水包油型纳米乳，继续滴加并不断的搅拌，当水量达到一定量时，体系会突然变稀，此时产生的即是 O/W 型纳米乳，将去离子水加到足够量，制备成澄清透明 O/W 型纳米乳，最后再将丁香酚加入纳米乳中，继续在恒温磁力搅拌器以 200~400rpm 搅拌，搅拌的过程中会出现浑浊的现象，继续维持 200~400rpm 搅拌，维持 10~20min，体系又会突然变成澄清透明、淡黄色的液体，即制备成丁香酚纳米乳药物。

本发明是将丁香酚增溶于纳米乳基质制备成丁香酚纳米乳药物，并可以根据实际需要去离子水稀释成不同浓度的香酚纳米乳搽剂和丁香酚纳米乳浴液。

本发明经透射电子显微镜检测，10%丁香酚纳米乳外观为淡黄色澄清透明液体，乳滴粒径分布在 10~80nm 之间，平均粒径约为 50nm。本发明热力学稳定性好，贮存稳定性好，久置不分层，甚至在离心加速试验中，10000rpm 离心 30min 也不会发生分层；本发明防腐性能较好，不需要另加防腐剂，所以比市售同类产品具有更好的防腐和防霉变能力，保质期时间长。

综上所述本发明具有如下的有益效果：

1. 本发明属于纳米级乳液具有更好的皮肤渗透性，能快速杀死动物体内外寄生虫，提高丁香酚纳米乳的疗效；
2. 丁香酚纳米乳属于植物源药物，不会引起食品、肉品药物残留以及环境毒物危险和病原耐药性，本发明是一种良好的绿色、安全、高效的抗寄生虫纳米级药物；
3. 本发明热力学稳定性好，贮存稳定性好，久置不分层，甚至在离心

加速试验中也不会分层，保质期时间长；

4. 本发明属于纳米级药物，外观澄清透明，乳液液滴粒径平均为 50nm，分散度良好，可用去离子水稀释成 0.5% 丁香酚纳米乳溶液和 1% 丁香酚纳米乳搽剂；

5. 通过以上方法制备乳基质工艺简单，便于操作，而且所需原料价格适中，能够被广大消费者所接受。

具体实施方式

以下通过试验例来进一步阐述本发明所述药物的有益效果，这些试验例包括了本发明药物的药效学试验和临床疗效观察试验。

试验例 1 本发明药物对自然感染螨病的家兔进行离体杀螨试验

试验材料：

选本发明药物丁香酚乳液、1% 丁香酚溶液（溶液基质为 1:1:8 的 Tween80、乙醇和蒸馏水配制而成）、600 倍稀释杀螨灵水溶液（中国湖南韶山市世源兽药厂，批号 20050503）、阿维菌素注射液（哈尔滨绿达生动物药业有限公司，批号 20050904）。

试验方法：

刮取自然感染螨虫的家兔耳道内长满血痂的痂皮和表皮患部皮屑，并用镊子取出置于玻璃平皿内，平皿边缘涂少量螨虫驱避剂，稍微加温，用挑虫针挑取活性强的螨虫供试验用。在解剖镜下进行虫体鉴定，供试螨为长圆形，长 0.5~0.9mm，虫体前端有圆锥状的口器，腹面有 4 对足，前面的两对足粗大，后面的两对足细长，突出身体边缘，雄虫腹面后部有两个大的突起，突起上有毛；兔疥螨为圆形，灰白色，长约 0.2~0.5mm，背部隆起，腹面扁平，

身体背面有许多细的横纹、鳞片及刚毛，腹面有 4 对粗而短的腿，肛门在虫体背面，距虫体后缘较近。根据虫体形态特征确定为兔痒螨和兔疥螨。

用分离针挑取螨虫于凹形载玻片上，滴加供试药两滴，将挑选的螨虫 8 只置药液中并加盖玻片，在倒置显微镜下持续观察 24h，每隔 5min 观察 1 次，每次持续观察 2min，对于每组观察直至 8 只螨虫全部死亡，记录螨虫死亡时间。

判定标准：

虫体肢节不动，轻微加温肢节颤动判定为麻痹；虫体肢节不动，轻微加温无复苏或虫体皱缩、变色、变形判定为死亡。试验结束时，将试验离体螨虫置于 37℃ 水浴锅上稍微加热观察虫体复苏情况；同时设阿维菌素、杀螨灵、1% 丁香酚溶液为对照，试验在室温下进行。

试验结果表明：不同药液处理 24h 后杀灭螨虫结果显示，10% 丁香酚乳液杀螨仅只需 1min，5%、1%、0.5% 丁香酚乳液杀螨分别为 3~4min、8~11min、20~22min，杀螨效果明显高于 1% 丁香酚溶液和 600 倍稀释杀螨灵水溶液，而与阿维菌素杀螨效果相当，结果见表 1。

表 1 离体杀螨效果比较结果

药物与浓度	螨虫数（只）	死亡数（只）	虫体死亡时间（min）	复 苏
10% 丁香酚乳液	8	8	1	—
5% 丁香酚乳液	8	8	3~4	—
1% 丁香酚乳液	8	8	8~11	—
0.5% 丁香酚乳	8	8	20~22	+
600 倍稀释杀螨灵水溶液	8	8	4~6	+
阿维菌素注射液	8	8	2~3	—
1% 丁香酚溶液	8	8	50~54	—

注：+ 表示有螨虫存活；— 表示螨虫全部杀死无复苏

试验例 2 本发明药物对自然感染螨病的家兔进行兔体杀螨试验

试验材料:

将试验兔 18 只随机分为 A, B, C, D, E, F 共 6 组, 每组 3 只病兔, 性别不限。

试验方法:

A, B 组分别为 1% 丁香酚乳液和 300 倍稀释杀螨灵水溶液, A, B 组均用药棉蘸供试药物, 反复涂搽病兔患部治疗, 每天一次连续两天, 7d 后再涂搽一次; C, D 组分别为 0.5% 丁香酚乳液和 600 倍稀释杀螨灵水溶液, 将病兔全部全身药浴 3min, 并用药棉蘸药液涂搽头部和耳廓患部, 提出病兔并分组放入无螨笼内饲养, 间隔 7d 再药浴一次; F 组为阿维菌素注射液, 一次皮下注射 0.3mg/kg, 间隔 7d 再注射一次; G 组为空白乳基质对照组。试验后每天观察记录试验病兔饮水、食欲、精神状况及各临床症状, 并于每次给药后第 5d, 对每只家兔以透明胶带法在患部粘取病变部位的皮屑, 进行取样以检查螨虫 (及螨卵), 在解剖显微镜下观察螨虫存活情况, 计数活螨和死螨, 得出平均活螨数和死螨数, 并计算出平均杀螨率。试验在室温下进行。

试验结果

试验两次给药后, A, C, E 组第 5d 观察病兔瘙痒症状明显减轻, 严重的病变部位皮肤痂皮开始脱落, 病变部位取样镜检计数见到活螨, 第 14d 各病变部位所有痂皮全部脱落, 皮肤变得光滑红嫩, 有的长出新毛, 病变皮肤取样镜检计数未见到活螨及螨卵; B, C 组经兔体杀螨效果观察试验结果发现, 第 5d 病兔瘙痒明显减轻, 但患部皮肤仍有结痂, 将痂皮刮去, 病变部位取样镜检计数见到活螨, 第 14d 病兔临床症状基本消失, 患部痂皮部分脱落, 皮肤嫩红, 但严重的病变部位仍有痂皮, 病变部位取样镜检仍有螨虫存活; E 组首次用药后第 5 d 搔痒减轻, 患部痂皮开始脱落, 病变部位取样镜检计数见

到活螨，第 14 d 病兔临床症状完全消失，痂皮脱落，皮肤红嫩，有的长出新毛，病变部位取样镜检仍有活螨存在；F 组病兔临床症状无任何好转。结果见表 2。

表 2 兔体杀螨效果观察试验结果

组别	药物与浓度	第一次用药			第二次用药		
		活螨/只	死螨/只	杀螨率/%	活螨/只	杀螨/只	杀螨率/%
A	1%丁香酚乳液	18	59	76.6	4	68	94.4
B	300 倍稀释杀螨灵水溶液	22	47	68.1	11	54	81.8
C	0.5%丁香酚乳液	16	53	76.8	5	63	92.6
D	600 倍稀释杀螨灵水溶液	27	39	59.1	18	45	71.4
E	阿维菌素注射液	13	53	80.3	6	65	91.5
F	对照组	73	5	—	87	8	—

注：— 表示未计算

经本发明经离体杀兔螨和兔体杀螨试验发现，本发明无论是在离体杀兔痒螨和兔疥螨试验还是兔体杀螨试验中，治疗效果均明显高于市售的杀螨灵，而与阿维菌素注射液杀螨效果相当，而且还具有良好的治疗动物皮内寄生虫的作用。

以下通过实施例来进一步阐述本发明的药物及其制备方法。

实施例 1：

1)称取各药物组分丁香酚0.10g、肉豆蔻酸异丙酯0.77g、霍霍巴油0.15g、维生素 E 油 0.08g、吐温-80 5.83g、司盘-80 1.17g、去离子水 91.90g，备用；

2) 在 25℃室温条件下，先将所述重量的肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80 和司盘-80 置于恒温磁力搅拌器上，以 300rpm 搅拌 10min，混合均匀；

3) 向混合物中慢慢滴加去离子水，边滴加边搅拌。开始时体系粘度较小，

随着水量的增加，体系会变得黏稠，此时体系可能会出现液晶相或水包油型纳米乳，继续滴加并不断的搅拌，当水量达到 24.00g 时，体系会突然变稀，此时产生的即是 O/W 型纳米乳，将去离子水加到 91.90g，制备成澄清透明 O/W 型纳米乳，最后再将所述重量的丁香酚加入纳米乳中，继续在恒温磁力搅拌器以 300rpm 搅拌，搅拌的过程中会出现浑浊的现象，继续维持 300rpm 搅拌，维持 20min，体系又会突然变成澄清透明、淡黄色的液体，即得本发明的 0.5% 丁香酚纳米乳药物 100.00 克。

实施例 2:

1) 称取各药物组分肉豆蔻酸异丙酯4.62g、霍霍巴油0.92g、维生素E油0.46g、吐温-80 11.67g、司盘-80 2.33g、去离子水85.00g、丁香酚5.00g，备用；

2) 在 25℃室温条件下，先将所述重量的肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80 和司盘-80 置于恒温磁力搅拌器上，以 300rpm 搅拌 10min，混合均匀；

3) 向混合物中慢慢滴加去离子水，边滴加边搅拌。开始时体系粘度较小，随着水量的增加，体系会变得黏稠，此时体系可能会出现液晶相或水包油型纳米乳，继续滴加并不断的搅拌，当水量达到 21.00g 时，体系会突然变稀，此时产生的即是 O/W 型纳米乳，将去离子水加到 85.00g，制备成澄清透明 O/W 型纳米乳，最后再将所述重量的丁香酚加入纳米乳中，继续在恒温磁力搅拌器以 300rpm 搅拌，搅拌的过程中会出现浑浊的现象，继续维持 300rpm 搅拌，维持 20min，体系又会突然变成澄清透明、淡黄色的液体，即得到本发明的 5%丁香酚纳米乳药物 100.00 克。

实施例 3:

1) 称取各药物组分肉豆蔻酸异丙酯 15.38g、霍霍巴油 3.08g、维生素 E 油 1.54g、吐温-80 37.50g、司盘-80 7.50g、离子水 25.00g、丁香酚 10.00g, 备用;

2) 在 25℃室温条件下, 先将所述重量的肉豆蔻酸异丙酯、霍霍巴油、维生素 E 油、吐温-80 和司盘-80 置于恒温磁力搅拌器上, 以 300rpm 搅拌 10min, 混合均匀;

3) 向混合物中慢慢滴加去离子水, 边滴加边搅拌。开始时体系粘度较小, 随着水量的增加, 体系会变得黏稠, 此时体系可能会出现液晶相或水包油型纳米乳, 继续滴加并不断的搅拌, 当水量达到 12.00g 时, 体系会突然变稀, 此时产生的即是 O/W 型纳米乳, 将去离子水加到 25.00g, 制备成澄清透明 O/W 型纳米乳, 最后再将所述重量的丁香酚加入纳米乳中, 继续在恒温磁力搅拌器以 300rpm 搅拌, 搅拌的过程中会出现浑浊的现象, 继续维持 300rpm 搅拌, 维持 20min, 体系又会突然变成澄清透明、淡黄色的液体, 即得本发明的 10% 丁香酚纳米乳药物 100.00 克。