



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102327214 A

(43) 申请公布日 2012. 01. 25

(21) 申请号 201110243511. 2

(22) 申请日 2011. 08. 24

(71) 申请人 西北农林科技大学

地址 712100 陕西省西安市杨凌示范区邠城
路 3 号

(72) 发明人 欧阳五庆 刘梅雪 欧阳伸雨

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/05(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 33/14(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种百里香酚纳米药物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种百里香酚纳米药物,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 0.1%~5%、油相 0.1%~5%、表面活性剂为 20%~40%、助表面活性剂 4%~20%、余量为蒸馏水,上述原料的质量百分比之和为 100%。该百里香酚纳米药物的热力学稳定性好,贮存稳定性高,久置不分层,液滴分散度良好,生物利用度高,能安全有效地治疗皮肤寄生虫病。

1. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,该药物的粒径为 1nm ~ 100nm,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 0.1% ~ 5%、油相 0.1% ~ 5%、表面活性剂为 20% ~ 40%、助表面活性剂 4% ~ 20%、余量为蒸馏水,上述成分的质量百分比之和为 100%;

所述的表面活性剂是 Tween-60、Tween-80、Tween-20、EL-40、RH-40、和 Span-80 中的一种或几种的混合物;

所述的助表面活性剂是无水乙醇、1,2-丙二醇、乙二醇、丙三醇、PEG 200、PEG 400、PEG 600 中的一种或几种的混合物;

所述的油相是乙酸乙酯、油酸、三醋酸甘油酯、油酸乙酯、甘油甲缩醛、肉豆蔻酸异丙酯、维生素 E 油、液体石蜡、杏仁油、霍霍巴油、橄榄油、蓖麻油、小麦胚芽油中的一种或几种的混合物。

2. 根据权利要求 1 所述的百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 0.5% ~ 2.5%、油相 0.5% ~ 4%、表面活性剂为 25% ~ 35%、助表面活性剂为 4.5% ~ 10%、余量为蒸馏水,上述原料的质量百分比之和为 100%。

3. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 1%、油相 2%、表面活性剂为 27%、助表面活性剂为 9%、蒸馏水 61%。

4. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 1%、油酸乙酯 1%、EL-40 30%、无水乙醇 5%、蒸馏水 63%。

5. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 2%、肉豆蔻酸异丙酯 0.2%、乙酸乙酯 0.2%、RH-40 30%、无水乙醇 5%、1,2-丙二醇 3%、蒸馏水 59.6%。

6. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 0.5%、霍霍巴油 1%、杏仁油 1%、Tween-80 30%、Tween-20 5%、无水乙醇 2.5%、乙二醇 2.5%、蒸馏水 57.5%。

7. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 2%、乙酸乙酯 1%、EL-40 30%、无水乙醇 5%、蒸馏水 62%。

8. 一种百里香酚纳米药物,其特征在于,由下述质量百分比的原料制成:百里香酚 1%、肉豆蔻酸异丙酯 1%、Tween-80 30%、Span-80 5%、PEG600 2.5%、PEG200 2.5%、蒸馏水 58%。

9. 权利要求 1 所述百里香酚纳米药物的制备方法,其特征在于,具体包括下列步骤:

1) 称取百里香酚、油相、表面活性剂、助表面活性剂、蒸馏水,备用;

2) 将百里香酚加入油相中,搅拌均匀;

3) 将步骤 2) 制备的溶液加入助表面活性剂中搅拌使其完全溶解,再将表面活性剂加入其中,搅拌均匀;

4) 将步骤 3) 制备的溶液在 20℃ ~ 25℃ 下缓慢加入蒸馏水充分搅拌,直至形成澄清透明、粘度小具有流动性的黄色或无色透明的百里香酚纳米药物。

一种百里香酚纳米药物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种杀螨药物新剂型,特别涉及一种稳定透明的百里香酚纳米药物的制备方法。

背景技术

[0002] 百里香酚(thymol)又名麝香草酚,为一种单萜酚,是伞花烃的衍生物,主要来源于百里香属植物,是百里香挥发油的主要成分,具有广泛的杀菌、防腐、抗氧化、消炎、祛痰、除螨等活性,近年来还发现其具有明显的抗肿瘤作用。百里香酚常温下为白色至淡黄色结晶性粉末,微溶于水,易溶于有机溶剂,在传统剂型的生产和储藏过程中其性质极不稳定,易散失而影响药效。目前市场上治疗皮肤螨病的药物多为伊维菌素,其使用周期较长,对于动物毒副作用较大,且效果不显著。

发明内容

[0003] 针对现有技术中存在的缺陷与不足,本发明把百里香酚制成纳米乳剂,大大增强了百里香酚的效力,同时也解决了百里香酚难溶于水,稳定性差等缺点。

[0004] 由于纳米乳基质属于纳米级乳液,其能够使药物溶解到乳滴中,而提高药物的稳定性及皮肤渗透性及药物生物利用率,因此本发明将百里香酚增溶于纳米乳基质中,制成皮肤外用,为兽医临床提供一种新的除螨药物,从而对动物寄生虫病起到治疗和预防作用。

[0005] 实现上述发明目的的技术方法是百里香酚纳米乳,它是由下述重量配比的原料组成:

百里香酚 0.1%~5%、油相 0.1%~5%、表面活性剂为 20%~40%、助表面活性剂为 4%~20%、余量为蒸馏水,上述原料的质量百分比之和为 100%。

[0006] 制备本发明的百里香酚纳米药物的配方优选质量百分比范围是:百里香酚 0.5%~2.5%、油相 0.5%~4%、表面活性剂为 25%~35%、助表面活性剂为 4.5%~10%、余量为蒸馏水,上述原料的质量百分比之和为 100%。

[0007] 制备本发明的百里香酚纳米药物的配方最佳质量百分比是:百里香酚 1%、油相 2%、表面活性剂为 27%、助表面活性剂为 9%、蒸馏水 61%。

[0008] 所述的表面活性剂是吐温-60(Tween-60)、吐温-80(Tween-80)、吐温-20(Tween-20)、聚氧乙烯(40)蓖麻油(EL-40)、聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油(RH-40)、和司盘-80(Span-80)中的一种或几种的混合物。

[0009] 所述的助表面活性剂是无水乙醇、1,2-丙二醇、乙二醇、丙三醇、聚乙二醇 200(PEG 200)、聚乙二醇 400(PEG 400)、聚乙二醇 600(PEG 600)中的一种或几种的混合物。

[0010] 所述的油脂是乙酸乙酯、油酸、三醋酸甘油酯、油酸乙酯、甘油甲缩醛、肉豆蔻酸异丙酯、维生素 E 油、液体石蜡、杏仁油、霍霍巴油、橄榄油、蓖麻油、小麦胚芽油中的一种或几种的混合物。

[0011] 在表面活性剂的选择上,本发明选用无毒性和生物相容性好的非离子型表面活性剂。非离子型表面活性剂在溶液中比较稳定,不易受强电解质、无机盐类的影响,也不易受酸碱的影响,与其他表面活性剂的相容性好,溶血作用较小。理论上, O/W 型纳米乳状液的制备需要表面活性剂的 HLB 值介于 8 ~ 18 之间,考虑到制备工艺的简单性,即纳米乳的易形成性和纳米乳的稳定性,本发明选用 HLB 介于 10 ~ 15 之间的液态非离子型表面活性剂,或者与一种 HLB < 10 的非离子型表面活性剂复配。可选用的表面活性剂有:Tween-60、Tween-80、Tween-20、EL-40、RH-40、和 Span-80 中的一种或几种的混合物。

[0012] 本发明根据当乳化油相所需的表面活性剂的 HLB 值与表面活性剂相近时,所形成的乳状液稳定的原则,选用的油脂有:乙酸乙酯、油酸、三醋酸甘油酯、油酸乙酯、甘油甲缩醛、肉豆蔻酸异丙酯、维生素 E 油、液体石蜡、杏仁油、霍霍巴油、橄榄油、蓖麻油、小麦胚芽油中的一种或几种的混合物。大部分纳米乳的形成都需要加入助表面活性剂,其作用主要有:降低油水界面张力、增加界面膜的流动性、调节表面活性剂的 HLB 值等。本发明选用的助表面活性剂有无水乙醇、1,2-丙二醇、乙二醇、丙三醇、PEG 200、PEG 400、PEG 600 中的一种或几种的混合物。

[0013] 本发明还一个目的是提供上述百里香酚纳米药物的制备方法,其特征在于,具体包括下列步骤:

- 1) 称取百里香酚、油相、表面活性剂、助表面活性剂、蒸馏水,备用;
- 2) 将百里香酚加入油相中,搅拌均匀;
- 3) 将步骤 2) 制备的溶液加入助表面活性剂中搅拌使其完全溶解,再将表面活性剂加入其中,搅拌均匀;
- 4) 将步骤 3) 制备的溶液在 20℃ ~ 25℃ 下缓慢加入蒸馏水充分搅拌,直至形成澄清透明、粘度小具有流动性的黄色或无色透明的百里香酚纳米药物。

[0014] 本发明的百里香酚纳米药物具有治疗皮肤螨病的功能。用法:局部外涂,每天 1 ~ 2 次,连续 1 ~ 2 周。

[0015] 本发明经透射电子显微镜检测,液滴直径分布在 1 ~ 100nm 之间,外观为黄色或无色透明液体,具有很好的稳定性:

1. 光稳定性

将本发明的百里香酚纳米药物装入玻璃瓶中,密封,置于室温中,光照 10d,于 1d、3d、5d、7d、10d 取样检测。结果表明,本发明的百里香酚纳米药物外观仍然澄清透明,无混浊、分层、沉淀等现象,粒径保持在 1nm ~ 100nm 之间。

[0016] 2. 温度稳定性

将适量本发明的百里香酚纳米药物装入玻璃瓶中,密封,分别置于 4℃, 25℃ 和 37℃ 三种温度条件下留样考察 30d,每隔 5d 取样观察。结果表明,本发明的百里香酚纳米药物在此三种温度条件下均保持澄清透明,未见分层、浑浊和沉淀的现象。

[0017] 3. 抗冷冻稳定性

将本发明的百里香酚纳米药物于 -4℃ 保存一周,取出后恢复至室温。本发明的百里香酚纳米药物在 -4℃ 时成固体,恢复至室温后其恢复至透明,且放置一周后仍澄清透明。

[0018] 4. 加速稳定性

将本发明的百里香酚纳米药物置于离心管中,于 15000rpm 离心 20min,观察结果,发现

其未分层,仍澄清透明。

[0019] 本发明的百里香酚纳米药物与现有技术相比,具有以下优点:

- 1) 热力学稳定性好,贮存稳定性高,久置不分层,经离心加速试验仍未分层;
- 2) 本发明属于纳米级药物,外观澄清透明,乳液液滴分散度良好,生物利用度高;
- 3) 本发明药物能安全有效地治疗皮肤寄生虫病。

[0020] 4) 制备工艺简单,适合规模化生产。

附图说明

[0021] 图 1 是本发明百里香酚纳米药物的透射电镜图。

[0022] 图 2 是本发明百里香酚纳米药物的粒径分布图。

具体实施方式

[0023] 以下通过试验例进一步阐述本发明所述药物的有益效果,这些试验例包括本发明药物的透射电子显微镜观察试验、粒度分析试验、离体杀螨试验和临床疗效试验。

[0024] 试验例 1 本发明百里香酚纳米药物透射电子显微镜观测

本发明药物用透射电子显微镜进行微观形态观察,结果显示见图 1,图 1 是百里香酚纳米乳透射电镜照片 ($\times 50\ 000$),显示百里香酚纳米药物液滴呈球形且分布均匀、分散型良好,粒径均小于 100nm。

[0025] 试验例 2 本发明百里香酚纳米药物的粒度分析结果

本发明药物用粒度分析仪进行粒度分析,结果见图 2,图 2 是百里香酚纳米乳的粒径分布图,百里香酚纳米药物的平均粒径($Z - Average$)为 16.4 nm,多分散系数(PDI)为 0.062,其粒径分布范围较窄,粒径均在 100 nm 以内。

[0026] 试验例 3 本发明百里香酚纳米药物的离体杀螨试验

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趋避剂,稍微加温,用挑虫针挑取活性强的螨虫供试验用。

[0027] 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 只置于药液中并加盖玻片,在倒置显微镜下持续观察 24h,每隔 5min 观察一次,每次持续观察 2min,对每组观察直至 8 只螨虫全部死亡,记录螨虫死亡时间。试验共分为 3 组,其余两组为蒸馏水试验组和伊维菌素注射液组,试验方法同本发明百里香酚纳米药物组。

[0028] 试验结果:不同药液处理 24h 结果显示,百里香酚纳米药物杀螨时间为 3min,低于伊维菌素注射液组,其杀螨效果强于伊维菌素注射液。结果见表 1。

[0029] 表 1 离体杀螨效果比较结果

| 药物 | 螨虫数 (只) | 死亡数 (只) | 虫体死亡时间 (min) | 复苏 |
|---------|------------|------------|-----------------|----|
| 百里香酚纳米乳 | 8 | 8 | 3 | — |
| 伊维菌素注射液 | 8 | 8 | 3~4 | — |
| 蒸馏水 | 8 | 0 | 0 | + |

注：+ 表示有螨虫存活；— 表示螨虫全部杀死无复苏

试验例 4 本发明百里香酚纳米药物的临床疗效试验

在医院就诊,经检验确诊患皮病螨病;征得主人同意后,符合本试验条件的宠物数 40 只,作为本研究对象。将试验药物直接涂于患处,用药前清洁和干燥患处,每日两次,连续使用 14 d。观察记录试验结果。

[0030] 表 2 药物的有效率

| | | 7d | | 14d | |
|------------------|--------|-------|---------|-------|---------|
| | | 病例数/只 | 所占的比例/% | 病例数/只 | 所占的比例/% |
| 百里香 酚纳米 药物 | 痊愈 | 12 | 60 | 16 | 80 |
| | 显效 | 7 | 35 | 3 | 15 |
| | 好转 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | 无效 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| 伊维菌 素溶液 | 总有效率 | 95 | | 95 | |
| | % | 12 | 60 | 15 | 75 |
| | 痊愈 | | | | |
| | 显效 | 6 | 30 | 3 | 15 |
| | 好转 | 1 | 5 | 2 | 10 |
| | 无效 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | 总有效率/% | 90 | | 90 | |

临床疗效试验结果表明,百里香酚纳米药物有效率为 95%,而临床常用药物伊维菌素的有效率为 90%,说明百里香酚纳米药物的临床治疗效果优于伊维菌素,而且安全,不良反应少,在皮肤螨病的治疗方面具有广阔应用前景。

[0031] 以下通过发明人给出的实施例来进一步阐述本发明百里香酚纳米药物的制备方法。

[0032] 实施例 1

- 1) 称取百里香酚 0.1g、0.1g、3g、0.5g、蒸馏水 6.3g,备用;
- 2) 将百里香酚加入油酸乙酯中,搅拌均匀;
- 3) 将步骤 2) 制备的溶液加入无水乙醇中搅拌使其完全溶解,再将 EL-40 加入其中,搅

拌均匀；

4) 将步骤 3) 制备的溶液在 20℃～25℃下缓慢加入蒸馏水充分搅拌，直至形成澄清透明、粘度小具有流动性的黄色或无色透明的百里香酚纳米药物。

[0033] 实施例 2

百里香酚 0.2g、肉豆蔻酸异丙酯 0.02g、乙酸乙酯 0.02g、RH-40 3g、无水乙醇 0.5g、1,2-丙二醇 0.3g、蒸馏水 5.96g。

[0034] 实施例 3

百里香酚 0.5g、橄榄油 0.05g、肉豆蔻酸异丙酯 0.05g、Tween-80 3.5g、Tween-60 0.5g、无水乙醇 0.5g、乙二醇 0.5g、蒸馏水 4.4g。

[0035] 实施例 4

百里香酚 0.05g、霍霍巴油 0.1g、杏仁油 0.1g、Tween-80 3g、Tween-20 0.5g、无水乙醇 0.25g、乙二醇 0.25g、蒸馏水 5.75g。

[0036] 实施例 5

百里香酚 0.2g、乙酸乙酯 0.1g、EL-40 3g、无水乙醇 0.5g、蒸馏水 6.2g。

[0037] 实施例 6

百里香酚 0.01g、乙酸乙酯 0.5g、Tween-80 3.5g、无水乙醇 0.4g、PEG400 0.1g、蒸馏水 5.49g。

[0038] 实施例 7

百里香酚 0.05g、小麦胚芽油 0.05g、液体石蜡 0.05g、RH-40 2g、无水乙醇 0.8g、蒸馏水 7.05g。

[0039] 实施例 8

百里香酚 0.1g、维生素E油 0.1 g、油酸 0.1 g、Tween-80 3g、无水乙醇 2g、蒸馏水 4.7g。

[0040] 实施例 9

百里香酚 0.1g、肉豆蔻酸异丙酯 0.1g、Tween-80 3g、Span-80 0.5g、PEG600 0.25g、PEG200 0.25g、蒸馏水 5.8g。

[0041] 实施例 10

百里香酚 0.3g、甘油甲缩醛 0.01g、三乙酸甘油酯 0.01g、Tween-80 3g、无水乙醇 0.4g、蒸馏水 6.28g。

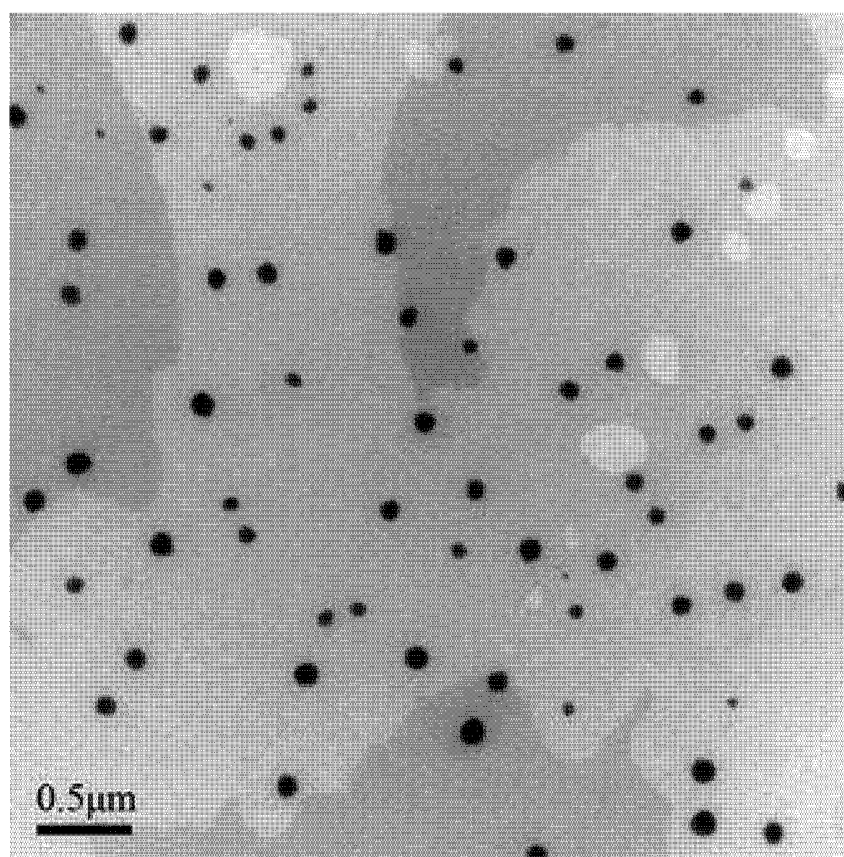


图 1

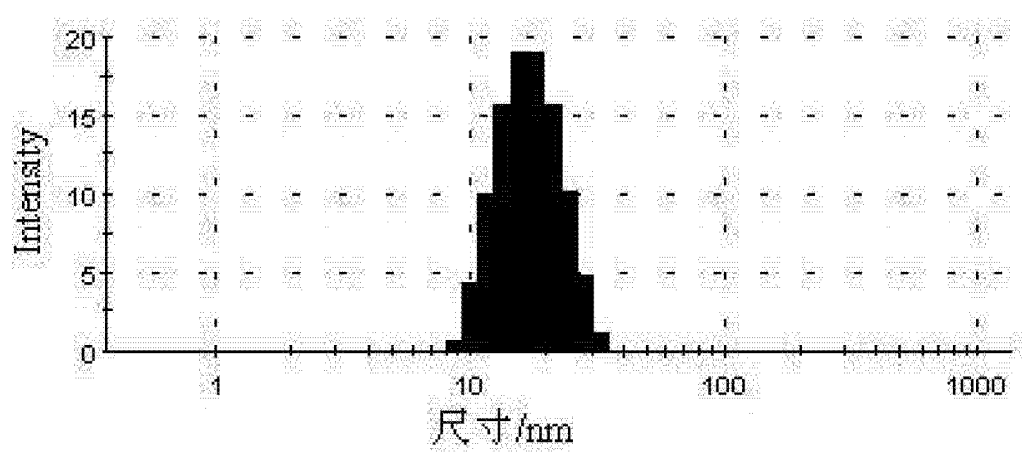


图 2