



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101700221 A

(43) 申请公布日 2010.05.05

(21) 申请号 200910185872.9

A61K 31/19(2006.01)

(22) 申请日 2009.12.10

(71) 申请人 尚诚德

地址 236500 安徽省界首市人民东路1号界
首市发改委

申请人 姜家勇
李辉

(72) 发明人 尚诚德 姜家勇 李辉

(74) 专利代理机构 安徽省合肥新安专利代理有
限责任公司 34101

代理人 何梅生

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 31/685(2006.01)

A61P 3/02(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺,其特征是利用脂质体的载体功能将醋酸钙与卵磷脂脂质体耦合在一起,制成靶向型降脂补钙保健口服液。本发明是在明确民间验方醋蛋液治病保健机理的基础上,利用现代脂质体生物技术,将醋蛋液功能成份卵磷脂与醋酸钙耦合包封成为生物耦合体,提高人体吸收率,强化卵磷脂与醋酸钙的复方降脂补钙功能,将其开发成医疗保健口服液产品,使其靶向特征更突出,医疗保健功效更显著。

1. 脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺,其特征是将醋酸钙与卵磷脂脂质体耦合在一起,制成靶向型降脂补钙保健口服液。

2. 根据权利要求 1 所述的工艺,其特征是所述卵磷脂脂质体是由从大豆或蛋黄中提取的卵磷脂加工而成。

3. 根据权利要求 1 所述的工艺,其特征是所述醋酸钙是用蛋壳或富含碳酸钙的原料浸泡在醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋中制取含过量醋酸的醋酸钙混合液;或用醋酸与氢氧化钙反应制取含过量醋酸的醋酸钙混合液;过量醋酸使混合液 PH 值为 3-4。

4. 根据权利要求 1 所述的工艺,其特征是按如下步骤进行操作:

a、将从大豆或蛋黄中提取的卵磷脂按重量比加入 10 倍量的水,利用机械分散制成富含卵磷脂多层脂质体的混悬液,将制取的富含多层脂质体混悬液加入到孔径为 $\Phi 3-7\text{mm}$ 的过滤器中,混悬液在高压泵的作用下通过过滤器反复循环,促使脂质体进一步生成并使脂质体大小达到稳定值;

b、制取含醋酸钙和醋酸的混合溶液:

以醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋浸泡蛋壳得混合溶液,食醋与蛋壳的用量按质量比为 15 : 1;

或用水、乙酸和氢氧化钙按 10 : 3 : 1.2 的质量比混合反应得混合溶液;

c、按照 2 : 1 的质量比将步骤 b 制得的含醋酸钙和醋酸的混合溶液加入到步骤 a 制得的富含卵磷脂脂质体的混悬液中,水浴温度不超过 40°C ,通过搅拌均匀质的方式完成卵磷脂脂质体与醋酸钙的生物耦合,获得降脂补钙原药液;

d、调整步骤 c 所得原药液的 PH 值为 5-6,再加入调味辅料即得降脂补钙口服液。

5. 根据权利要求 4 所述的工艺,其特征是所述调味辅料按质量比的构成为:蜂乳:甜味素: β -环状糊精:食用香精为:4 : 1 : 10 : 0.1;调味辅料的加入质量不高于原药液的 15%。

脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及具有靶向功能的降脂补钙口服液的制取工艺,具体地说是一种利用脂质体生物技术将卵磷脂与醋酸钙嵌合包封并依托口服液形式,强化卵磷脂与醋酸钙复方降脂补钙及靶向功能的医疗保健产品的制取工艺。

背景技术

[0002] 随着生活水平不断提高,人群的血脂水平逐年升高。约有 30-40% 的人患有不同程度的超过边缘性标准的血脂代谢异常即高血脂。高血脂是引起人类动脉粥样硬化性疾病的主要因素,易导致高血压、糖尿病、冠心病、脑梗塞以及周围血管栓塞性疾病。这些动脉粥样硬化性疾病的发病多,危害大,死亡率高;高血脂还会形成肥胖,造成大量脂质蛋白游离在血浆中,引起氧化酸败,导致机体酸化,而机体酸化不仅使免疫功能下降,易受病毒细菌侵扰,而且易造成骨质钙的溶解游离流失,导致缺钙和骨质疏松。

[0003] 已有针对高血脂的医疗保健产品,有生物、化学、中医和西医,效果不一,有的效果明显但副作用大,有的副作用小但效果缓慢。

[0004] 民间流行一种叫醋蛋液的验方效果明显:把鲜鸡蛋(含壳)放在 3 倍体积的醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋中浸泡 1-2 天,蛋壳溶解后破膜搅拌均质静止 24 小时后,每天取 10ml 用十倍的冷开水冲服,可以预防治疗高血脂及其并发的冠心病、高血压、糖尿病,还能补钙养颜益寿,增强免疫功能,并且无副作用。但由于这种验方治疗保健的机理不够明确,中医对其认识停留在醋能软化血管、醋泡鸡蛋能补钙的浅层水平上,对醋为何能软化血管,尤其是对醋与鸡蛋复方更能提高医疗保健效果的深层机理未能透彻研究,西医对醋蛋液的显著疗效和保健功能更是怀疑。

[0005] 已有的民间验方“醋蛋液”只是简单组方,配比及制取工艺方面存在着几个突出问题:

- [0006] 1、口味不佳,尤其是无效成分蛋清混入释放的腥臭味让很多人不能接受。
- [0007] 2、缺乏消毒灭菌措施,不能长期保存,易腐败变质影响效果,甚至危及患者的健康安全。
- [0008] 3、组方配比不够科学,功能成分效果不能最大化。
- [0009] 4、酸度过大,易刺激胃肠,不宜于胃病人服用。
- [0010] 5、服用剂量缺乏规范,医疗与保健剂量无标准。

发明内容

[0011] 本发明是为避免上述现有技术所存在的不足之处,提供一种脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺,是在明确民间验方醋蛋液治病保健机理的基础上,针对验方存在的缺陷,利用现代脂质体生物技术,将醋蛋液功能成份卵磷脂与醋酸钙耦合包封成为生物耦合体,提高人体吸收率,强化卵磷脂与醋酸钙的复方降脂

补钙功能,并按照医药级产品工艺要求,科学规范生产,将其开发成医疗保健口服液产品,使其靶向特征更突出,医疗保健功效更显著。

[0012] 本发明解决技术问题采用如下技术方案:

[0013] 本发明脂质体生物技术制取富含卵磷脂醋酸钙耦合体的靶向型降脂补钙口服液工艺的特点是利用脂质体的载体功能将醋酸钙与卵磷脂脂质体耦合在一起,制成靶向型降脂补钙保健口服液。

[0014] 本发明工艺的特点也在于:

[0015] 所述卵磷脂脂质体是利用生物技术将从大豆或蛋黄中提取的卵磷脂加工而成。

[0016] 所述醋酸钙是用蛋壳或富含碳酸钙的原料浸泡在醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋中制取含过量醋酸的醋酸钙混合液;或用醋酸与氢氧化钙反应制取含过量醋酸的醋酸钙混合液;过量醋酸使混合液PH值为3-4。

[0017] 本发明工艺的特点是按如下步骤进行操作:

[0018] a、将从大豆或蛋黄中提取的卵磷脂按重量比加入10倍量的水,利用机械分散制成富含卵磷脂多层脂质体的混悬液,将制取的富含多层脂质体混悬液加入到孔径为 $\Phi 3-7\text{mm}$ 的过滤器中,混悬液在高压泵的作用下通过过滤器反复循环,促进脂质体进一步生成并使脂质体大小达到一稳定值;

[0019] b、制取含醋酸钙和醋酸的混合溶液:

[0020] 以醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋浸泡蛋壳得混合溶液,食醋与蛋壳的用量按质量比为15:1;

[0021] 或用水、乙酸和氢氧化钙按10:3:1.2的质量比混合反应得混合溶液;

[0022] c、按照2:1的质量比将步骤b制得的含醋酸钙和醋酸的混合溶液加入到步骤a制得的富含卵磷脂脂质体的混悬液中,水浴温度不超过 40°C ,通过搅拌均匀质的方式完成卵磷脂脂质体与醋酸钙的生物耦合,获得降脂补钙原药液;

[0023] d、调整步骤c所得原药液的PH值为5-6,再加入调味辅料即得降脂补钙口服液。

[0024] 本发明工艺中调味辅料按质量比的构成为:蜂乳:甜味素: β -环状糊精:食用香精为:4:1:10:0.1;调味辅料的加入质量不高于原药液的15%。

[0025] 工艺组方的医疗保健机理分析:

[0026] 人体需要一个相对稳定的弱碱性内环境。当人体体质为弱碱性时,可以自主分解血液组织中过多的脂类,防治动脉粥样硬化性疾病发生,所以身体会健康充满活力;相反,当酸性物质在体内越积越多时,就会疲乏无力,易滋生疾病。现代人由于偏爱肉食、油腻食品等饮食习惯,体质大多偏酸,三高人群队伍越来越大。如何改变人体越来越严重的酸性体质,恢复健康的弱碱性环境,是有效控制和解决高血脂相关问题的关键。

[0027] 研究发现人体食用摄取的醋液本身难以被人体直接吸收,只有与某些盐或碱反应生成诸如醋酸钙、醋酸钾一类的醋酸盐,并借助特定的载体才能被人体小肠吸收。醋酸盐进入人体组织后发生水解,醋酸根 AC^- 与组织中的水电离出的 H^+ 结合成弱电解质 HAC ,使人体中 OH^- 浓度略大于 H^+ 浓度,呈弱碱性,正吻合了人体健康要求。人体之所以吸收醋酸盐需要借助特定的载体,是因为人体对药物、营养等物质的吸收是有选择性的,像 Ca^+ 、 K^+ 、脂肪、蛋白、氨基酸等被选择的物质可直接进入人体组织,而 OH^- 、 H^+ 、醋酸根 AC^- 等未被选择吸收的物质,如果没有载体辅助,受人体屏障影响,都不能进入人体组织,即使像醋酸根 AC^- 等有益

于人体健康的物质也难以被人体吸收。

[0028] 醋蛋液之所以能提高小肠对醋酸盐的吸收,是因为生鲜鸡蛋的蛋黄在酸性条件下能从一些氨基酸分子中水解出一类叫卵磷脂的物质,也叫磷脂酰胆碱,结构见附图 1,卵磷脂分子中含磷酸基团的部分具有强烈极性,称为亲水基团 2,而卵磷脂分子中的两个长碳氢链具非极性,称为亲油基团 1,卵磷脂有两大突出功能:

[0029] 功能一是作为营养保健品,在增进健康及预防治疗疾病方面具有重要作用:

[0030] 1、预防动脉硬化症(高血压、心肌梗塞、脑溢血)。卵磷脂是胆汁的主要成分,具有乳化、溶解、分解、剥离油脂的作用,被称为血管的“清道夫”,可促进血液循环,改善血清脂质,清除过氧化物,降低血液中胆固醇及中性脂肪含量,减少脂肪在血管内壁的滞留时间,促进粥样硬化斑的消散,防止由胆固醇引起的血管内膜损伤。经常食用卵磷脂能显著降低高血脂、高胆固醇,从而预防动脉硬化。

[0031] 2、保护肝脏预防肝病(肝硬化、肝炎、脂肪肝)。卵磷脂的解酒作用和它强大的乳化功能,可以充分保护肝细胞,同时卵磷脂是细胞膜的重要组成成分,及时补充卵磷脂还可以促进肝细胞的活化和再生,增强肝功能。

[0032] 3、增强记忆,预防痴呆。卵磷脂是神经细胞的重要组成物质,脑部的神经传导物质(乙酰胆碱)减少是引起老年痴呆的主要原因,而“胆碱”是卵磷脂的基本成分,卵磷脂的充分供应将保证机体有足够的胆碱与体内的乙酰辅酶 A 结合为“乙酰胆碱”,增强脑细胞活性,恢复脑细胞记忆功能,有效地防止老年痴呆症的发生。

[0033] 4、有效地化解结石。体内过多的胆固醇会发生沉淀,形成结石。胆汁中的重要成分是卵磷脂,可分解、溶解消化多余的胆固醇,胆汁中的卵磷脂不足会导致结石发生。经常摄补卵磷脂可以防止结石形成,并对已形成的结石起到化解作用。

[0034] 5、改善糖尿病症状。卵磷脂不足会使胰脏机能下降,无法分泌充分的胰岛素,及时补充卵磷脂,能改善糖尿病症状。

[0035] 6、可养颜滋润皮肤。胆固醇在体内过多淤积,会诱发产生毒素和雀斑,卵磷脂能通过分解体内过多的胆固醇,减少毒素的分泌,消除雀斑。卵磷脂还具有良好的亲水性和载体功能,及时补充卵磷脂,能为皮肤提供充足的水分,使皮肤变得光滑柔润。

[0036] 功能二是可成为某些药物、营养物质的载体。在水中卵磷脂分子亲水基团 2 插入水中,疏水的亲油基团 1 伸向空气,先形成磷脂双分子层 5,搅动后再形成单层或多层微囊,这些微囊具有类似生物膜双分子层结构,通常称为脂质体,单层脂质体结构见附图 2,多层脂质体结构见附图 3。由于卵磷脂具有典型的双亲分子特性,形成的卵磷脂脂质体中亲水基团 2 相邻规则排列一侧,亲油基团 1 相邻排列另一侧,所以其双亲特性更典型,使其包容范围很广,亲脂性物质、两性物质以及水溶性成分都可以被包封。卵磷脂形成的脂质体是一种良好载体,能将一些人体不能直接吸收的物质包封起来,跨越人体屏障输送给机体,促进营养的摄取及利用。又因卵磷脂是生物膜的组成成分,生物体内存在有分解酶,很容易代谢,因而脂质体又具有生物降解性和生物相容性。卵磷脂脂质体作为药物载体还具有长效作用和靶向性功能,能将所载配物质如水溶性药物 3、脂溶性药物 4,直接输送到需要卵磷脂成分的各个组织细胞,在脂质体被吸收利用时包封的载配物质才被释放出来,减少了途中分解损耗,提高了载配物质的利用效果。

[0037] 但卵磷脂及其脂质体也有其缺陷,就是它不耐高温,超过 50℃,卵磷脂的有效成分

就会被破坏,比较适宜的温度在5-25℃之间。所以,卵磷脂不能高温加工,在食用时,忌和热食、热水混合,要发挥蛋黄中的卵磷脂治疗保健功能,鸡蛋必须鲜活食用,这是熟鸡蛋降脂保健功能不佳的原因。

[0038] 人体摄入醋液时,会应激分泌胆汁,其主要成分是卵磷脂。理论上讲胆汁中的卵磷脂有机会与摄入的醋液耦合,但由于分泌的胆汁量有限,加之提供耦合时间短,真正能够耦合并被吸收的醋酸根 AC^- 很少,所以直接饮用食醋来改变人体酸碱度、治疗高血脂的效果并不明显。

[0039] 工艺原理:将卵磷脂与水混合搅动制成脂质体,然后与制得的醋酸钙、醋酸混合液复合均质,通过耦合,醋酸根被脂质体包封起来,形成富含卵磷脂醋酸根耦合体的混合药液。该组方不仅能直接为人体补充卵磷脂和钙离子,而且通过脂质体的载体和靶向功能,克服小肠的选择吸收,将不易被人体吸收的醋酸根输送给组织细胞,从而能够有效地改善人体酸碱环境,强化降脂补钙保健功效。

[0040] 与已有技术相比,本发明有益效果体现在:

[0041] 1、本发明利用先进的脂质体生物技术,将卵磷脂或普通食品鸡蛋与食醋复合成为高性能的生物制品,提高了醋酸钙与卵磷脂的耦合率和人体吸收率,强化了脂质体的载体和靶向功能,在保留醋蛋液验方特有的预防治疗动脉硬化症(高血压、心肌梗塞、脑溢血)、保护肝脏预防肝病、增强记忆,预防老年痴呆症、有效地化解结石、改善糖尿病症状、可美容养颜滋润皮肤等治疗保健功能基础上,保持了产品无副作用特性,稳定了口服液的有效成分。

[0042] 2、本发明按照医药级工艺设计,可以延长有效期,避免腐败变质,便于保存,提高安全性。组方还降低了酸度,改善了口感,扩大了适用人群。

[0043] 3、考虑到①卵磷脂与大豆、蛋黄中的一些氨基酸关联度大,萃取难、加工工艺复杂;②精炼提纯成本高,获取量少,价格昂贵;③复方耦合体成分复杂、制成针剂难度大高、针剂不便于长期使用;④脂质体须在液体条件下才能形成,产品不能制成固态等情况,本发明采取口服液形式,便于加工。

[0044] 4、本发明制得口服液便于服用,安全性好。治疗和保健兼顾,空腹温水冲服,长期服用无副作用。

附图说明

[0045] 图1为卵磷脂的化学结构式。

[0046] 图2为单层脂质体结构示意图。

[0047] 图3为多层脂质体结构示意图。

[0048] 图中标号:1亲油基团,2亲水基团,3水溶性药物,4脂溶性药物,5磷脂双分子层。

具体实施方式

[0049] 1、按照以下比例放大规模制取粗磷脂:将一个蛋黄与丙酮40ml搅拌混合后离心分离,弃去上清液。用氯仿-甲醇按体积比2:1的混合液40ml抽提丙酮不溶物,抽提液用氮保护,在40℃水浴上减压浓缩至近干,将所得浓缩物加入丙酮100ml沉淀磷脂,倾出丙酮,再在20-40℃条件下减压干燥,即得主要成份为卵磷脂的粗磷脂,丙酮、氯仿-甲醇可回

收反复使用。

[0050] 2、将提取的粗磷脂按照 1 : 10 的质量比加水使用机械分散等方法或直接用两个体积醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋与一个体积的鲜鸡蛋黄混合浸泡 24 小时制成卵磷脂多层脂质体,将制取的富含多层脂质体混悬液加入到孔径为 $\Phi 3-7\text{mm}$ 的过滤器中,混悬液在高压泵的作用下通过过滤器反复循环,促进脂质体进一步生成并使脂质体大小达到稳定值。每通过一次循环,脂质体的大小得到一次均匀,加入负电荷脂质能减小脂质体直径,增加胆固醇则使脂质体变大,根据需要通过增减胆固醇量和循环次数可使脂质体达到适当大小。

[0051] 3、按 10 : 1 质量配比用醋酸含量 $\geq 9\text{g}/100\text{ml}$ 的食醋浸泡蛋壳,或用水、乙酸和氢氧化钙按 10 : 3 : 1.2 质量比混合反应,制取含醋酸钙、醋酸的混合溶液;

[0052] 4、按照 2 : 1 质量比将制取的醋酸钙、醋酸混合液加入到卵磷脂脂质体混悬液中,水浴温度不高于 40°C ,按每分钟不多于 8 转的低速搅拌均质 10 分钟,维持在 37°C 静置 2 小时,再同速搅拌均质 10 分钟,反复均质四次以上,即完成卵磷脂脂质体与醋酸钙的生物耦合过程,所得混合液为卵磷脂醋酸钙复方降脂补钙口服液的成分原药液。

[0053] 5、将成分原药液调整 PH 值到 5-6。再按质量比 4 : 1 : 10 : 0.1 的比例加入蜂乳、甜味素、 β -环状糊精、香精等调味辅料,调味辅料的加入总质量不高于原药液的 15%,以降低酸度、清除腥臭、提高口感。

[0054] 6、最后再均质按照日服剂量灌装入瓶,并按照医药级产品灭菌要求低温消毒杀菌密封,即完成脂质体生物技术耦合卵磷脂醋酸钙制取靶向型医药级降脂补钙口服液成品生成工序。

[0055] 7、治疗高血脂等相关疾病时,每天将本口服液一瓶用十倍体积的凉开水空腹冲服;预防高血脂等相关疾病时,隔天将一瓶口服液用十倍体积的凉开水空腹冲服。

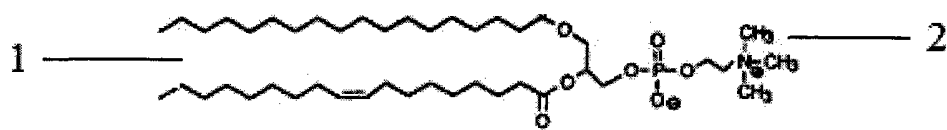


图 1

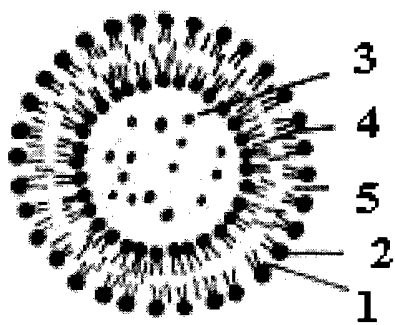


图 2

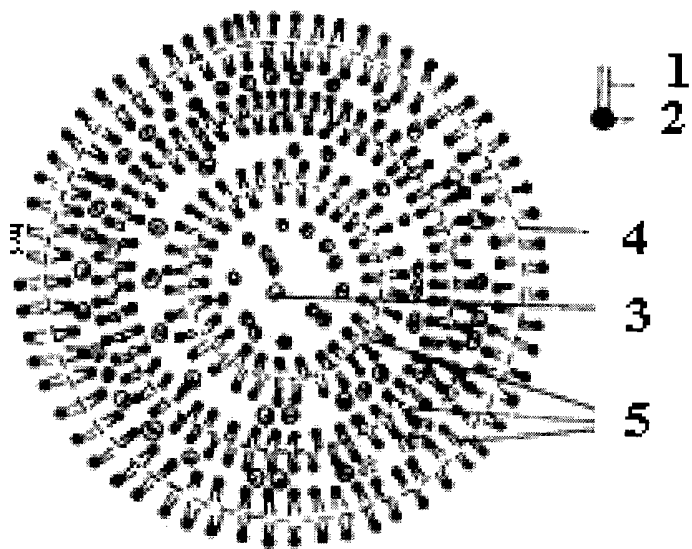


图 3