

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710010449.6

[43] 公开日 2007 年 8 月 15 日

[11] 公开号 CN 101015524A

[22] 申请日 2007.2.15

[21] 申请号 200710010449.6

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 邓英杰 高晓菲 李 喆

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司
代理人 李宇彤

权利要求书 2 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

辅酶 Q10 口服乳剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，涉及辅酶 Q10 口服乳剂及其制备方法。其组分和含量如下：辅酶 Q10 为 0.1% - 80%，药用油为 1% - 95%，乳化剂为 0.5% - 30%，辅助乳化剂为 0 - 10%，抗氧剂为 0.001 - 15%，余量为纯化水。可采用转相乳化法、PIT 乳化法、交替加液乳化法、连续式乳化法、低能乳化法、微流化法等方法制备。本发明中辅酶 Q10 为脂溶性药物，乳剂为其良好的载体，辅助乳化剂的加入，解决了普通乳剂稳定性差的问题，在 3750r/min 的转速下离心 30 分钟，没有分层现象，生物利用度高，稳定性好，更易被患者服用。

1、辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：组分百分含量为：辅酶 Q10 为 0.1%-80%；药用油为 1%-95%；乳化剂为 0.5%-30%；辅助乳化剂为 0-10%；抗氧化剂为 0.001-15%；其余为纯化水。

2、根据权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：其药用油为矿物油、植物油、动物油、精油及合成油。

3、根据权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：植物油为大豆油、芝麻油、蓖麻油、茶油、花生油、玉米油、红花油及合成油酸乙酯、油酸丁酯中的一种或一种以上的混合物；大豆油选自长链甘油三酯、中链甘油三酯、甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯中的一种或一种以上的混合物。

4、根据权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：其乳化剂为聚氧乙烯化的天然或氢化植物油，聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯，失水山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯脂肪酸酯，聚氧乙烯脂肪醇醚，聚氧乙烯烷基苯酚醚，聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物，聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物，磷脂，阴离子表面活性剂，丙二醇脂肪酸酯，天然植物油甘油三酯和聚亚烷基二醇酯，甘油的单、二或单/二酸酯，蔗糖的脂肪酸酯，甾醇或其衍生物中的一种或一种以上混合物。

5、根据权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：其辅助乳化剂为甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧丙基纤维素、海藻酸钠、琼脂、西黄蓍胶、阿拉伯胶、黄原胶、瓜耳胶、果胶、皂土、鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇、甘油、聚乙二醇、1, 2-丙二醇、正丁醇、乙二醇、丙二醇、聚甘油酯、聚维酮中的一种或一种以上混合物。

6、根据权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：其抗氧化剂为亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯、叔丁基对羟基茴香醚、二叔丁基对甲酚、维生素 E、半胱氨酸、蛋氨酸中的一种或一种以上的混合物；丁羟基茴香醚（BHA）、丁羟基甲苯（BHT）、硫二丙酸、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、二硫代氨基苯甲酸类、抗坏血酸、枸橼酸、苹果酸、山梨醇、甘油、丙二醇、抗坏血酸棕榈酸酯、氢醌、羟基香豆素、维生素 E、乙醇胺、磷酸及其盐、亚磷酸及其盐中的一种或几种。

7、根据如权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂，其特征在于：其最优处方为：辅酶 Q10 为 0.1%-80%药用大豆油为 1%-95%，聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯 80 与失水山梨醇脂肪酸酯的混合物为 0.5%-30%，聚维酮 K90 为 0-10%，维生素 E 为 0.001-15%。

8、一种如权利要求 1 所述的辅酶 Q10 口服乳剂的制备方法，其特征在于：取辅酶 Q10、药用油、乳化剂、抗氧化剂油性成分混合均匀，制得药液备用；将纯化水及辅助乳化剂混合溶解后加入到油相中，经超声波乳化器分散，300w-900w，1-3 分钟，重复两次，过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。

9、一种如权利要求1所述的辅酶Q10口服乳剂的制备方法，其特征在于：取药用油，辅酶Q10，乳化剂，抗氧化剂，油溶性成分混合均匀，制得药液备用；加入含0-2%的辅助乳化剂的占总重量1%-20%的纯化水，用高速搅拌器以6000r/min-24000r/min搅拌3-10分钟制得初乳，再用剩余含0-10%的辅助乳化剂的纯化水逐步稀释至全量，过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。

10、一种如权利要求1所述的辅酶Q10口服乳剂的制备方法，其特征在于：取药用油，辅酶Q10，乳化剂，抗氧化剂，油溶性成分混合均匀，在35-70℃下预热，制得药液备用；在缓慢搅拌下，以细射流方式将35-70℃预热的内含0-10%的辅助乳化剂的纯化水加入到预热的油相中，随着水体积的增大，形成稳定的o/w型乳剂，过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。

辅酶 Q10 口服乳剂及其制备方法

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及辅酶 Q10 口服乳剂及其制备方法。

背景技术

辅酶 Q10 是帮助战胜心脏病、癌症、老化等的突破性营养剂。它的基本功能是促进机体的能量代谢。作用为保护心脏、降低血压、增强免疫等。现在更认为其作用类似于维生素 E，也是一种抗氧化剂，因此它对防止与自由基病理有关的疾病均有益。

外源性辅酶 Q10 具有多种药理作用如抗氧化作用、自由基清除作用、稳定生物膜作用、抗休克作用、增强免疫机能及对呼吸系统的作用。

辅酶 Q10 应用广泛，临床上主要用于心血管类疾病、急慢性肝炎及癌症的辅助用药，此外对多种疾病也有辅助疗效，其主要临床应用详述如下：

1、心血管类疾病。辅酶 Q10 在治疗心血管疾病方面有独特的疗效，常用于缺血性心脏病、风湿性心脏病、缩窄性心包炎、心肌炎、心绞痛、心律失常、冠心病、充血性心力衰竭及高血压等疾病的辅助治疗。

2、辅酶 Q10 可用于急慢性肝炎、亚急性肝坏死的治疗，对其他肝疾病也有一定疗效。

3、用于癌症的综合治疗，能减轻放、化疗引起的某些副反应，临床上用于治疗晚期急性癌症患者也有一定疗效。

4、辅酶 Q10 还有许多其它有益作用。可用于胆固醇增多症、颈部外伤后遗症、脑血管疾病、出血性休克、胃溃疡、十二指肠溃疡、坏血病、坏死性牙周炎、肺气肿、支气管哮喘、听觉障碍、再生障碍性贫血等疾病也有疗效，并且在延缓衰老和提高免疫力方面有不可替代的作用和广阔的应用前景，而最近更发现它对艾滋病有显著的辅助疗效。单独使用辅酶 Q10 或与维生素 B₆ 结合使用可增强免疫系统，并可用于治疗艾滋病和其它感染性疾病。

上市的辅酶 Q10 产品主要有片剂、胶囊剂、注射液等，片剂、胶囊剂不适合吞咽困难的患者服用，而且生物利用度低；辅酶 Q10 注射液存在稳定性差的问题，药物在储存过程中容易析出。

发明内容

本发明的目的是提供辅酶 Q10 口服乳剂及制备方法。

辅酶 Q10 口服乳剂，其组分和含量如下：辅酶 Q10：0.1%-80% (g/100mL)，药用油：1%-95% (mL/100mL)，乳化剂：0.5%-30% (mL/100mL)，辅助乳化剂：0-10% (g/100mL)，抗氧剂：0.001-15% (g/100mL)，余量为纯化水。

本发明的药用油为一大类生理可接受物质，包括矿物油、植物油、动物油、精油及合成油。植物油包括大豆油、芝麻油、蓖麻油、茶油、花生油、玉米油、红花油及合成油酸乙酯、油酸丁酯等一种或一种以上的混合物。其中优选大豆油，选自长链甘油三酯、中链甘油三酯、甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯中的一种或一种以上的混合物。

本发明的乳化剂选自表面活性剂，包括聚氧乙烯化的天然或氢化植物

油, 聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯, 失水山梨醇脂肪酸酯, 聚氧乙烯脂肪酸酯, 聚氧乙烯脂肪醇醚, 聚氧乙烯烷基苯酚醚, 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物, 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物, 磷脂, 阴离子表面活性剂, 丙二醇脂肪酸酯, 天然植物油甘油三酯和聚亚烷基二醇酯, 甘油的单、二或单/二酸酯, 蔗糖的脂肪酸酯, 甾醇或其衍生物中的一种或一种以上混合物。其中优选聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯与失水山梨醇脂肪酸酯的混合物。

本发明的辅助乳化剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧丙基纤维素、海藻酸钠、琼脂、西黄蓍胶、阿拉伯胶、黄原胶、瓜耳胶、果胶、皂土、鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇、甘油、聚乙二醇、1, 2-丙二醇、正丁醇、乙二醇、丙二醇、聚甘油酯、聚维酮中的一种或一种以上混合物。其中优选聚维酮 K90。

本发明的抗氧化剂包括亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯、叔丁基对羟基茴香醚 (BHA)、二叔丁基对甲酚 (BHT)、维生素 E、半胱氨酸、蛋氨酸中的一种或一种以上的混合物。丁羟基茴香醚 (BHA)、丁羟基甲苯 (BHT)、硫二丙酸、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、二硫代氨基苯甲酸类、抗坏血酸、枸橼酸、苹果酸、山梨醇、甘油、丙二醇、抗坏血酸棕榈酸酯、氢醌、羟基香豆素、维生素 E、乙醇胺、磷酸及其盐、亚磷酸及其盐中的一种或几种。其中优选维生素 E。

此外, 本发明还包括药学上可接受的矫味剂、芳香剂、防腐剂、黏度调节剂。

本发明的乳化方法可选用转相乳化法、PIT 乳化法、交替加液乳化法、连续式乳化法、低能乳化法、微流化法等。

本发明的乳化装置可选用电动搅拌器、胶体磨、超声波乳化器、高速搅拌器、高压乳匀机等。

本发明可以按如下方法制备:

1、取辅酶 Q10、药用油、乳化剂、抗氧化剂油溶性成分混合均匀, 制得药液备用; 将纯化水及辅助乳化剂混合溶解后加入到油相中, 经超声波乳化器分散, 300w-900w, 1-3 分钟, 重复两次, 过滤, 灌封, 灭菌, 编号, 即得产品。

2、取药用油, 辅酶 Q10, 乳化剂, 抗氧化剂油溶性成分混合均匀, 制得药液备用; 加入含 0-2% 的辅助乳化剂的占总重量 1%-20% 的纯化水, 用高速搅拌器以 6000r/min-24000r/min 搅拌 3-10 分钟制得初乳, 再用剩余含 0-10% 的辅助乳化剂的纯化水逐步稀释至全量, 过滤, 灌封, 灭菌, 编号, 即得产品。

3、取药用油, 辅酶 Q10, 乳化剂, 抗氧化剂油溶性成分混合均匀, 在 35-70℃ 下预热, 制得药液备用; 在缓慢搅拌下, 以细射流方式将 35-70℃ 预热的内含 0-10% 的辅助乳化剂的纯化水加入到预热的油相中, 随着水体积的增大, 形成稳定的 o/w 型乳剂, 过滤, 灌封, 灭菌, 编号, 即得产品。

本发明的优点：辅酶 Q10 口服乳剂弥补了现有制剂的缺点，辅酶 Q10 为脂溶性药物，乳剂为其良好的载体，辅助乳化剂的加入，解决了普通乳剂稳定性差的问题，在 3750 r/min 的转速下离心 30 分钟，没有分层现象，生物利用度高，稳定性好，更易被患者服用是本发明的优点。

具体实施方式

实施例 1

药用大豆油 (a)	15% (mL/100mL)
辅酶 Q10 (b)	0.5% (g/100mL)
吐温 80 (c)	6% (mL/100mL)
司盘 80 (d)	1.5% (mL/100mL)
维生素 E (e)	0.1% (g/100mL)
聚维酮 K 90 (f)	1% (g/100mL)

(a)、(b)、(c)、(d)、(e) 等油溶性成分混合均匀，制得药液备用；将纯化水及 (f) 混合溶解后加入到油相中，经超声波乳化器分散，600w，三分钟，重复两次，过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。

实施例 2

药用大豆油 (a)	20% (mL/100mL)
辅酶 Q10 (b)	1% (g/100mL)
吐温 80 (c)	8% (mL/100mL)
司盘 80 (d)	2% (mL/100mL)
维生素 E (e)	0.1% (g/100mL)
聚维酮 K 90 (f)	1% (g/100mL)

(a)、(b)、(c)、(d)、(e) 等油溶性成分混合均匀，制得药液备用；按油：水：乳化剂为 4：2：1 的比例加入纯化水（内含 1% 的聚维酮 K90），用高速搅拌器以 18000r/min 搅拌 5 分钟制得初乳，再用剩余纯化水（内含 1% 的聚维酮 K90）逐步稀释至全量。过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。

实施例 3

药用大豆油 (a)	15% (mL/100mL)
辅酶 Q10 (b)	0.5% (g/100mL)
吐温 80 (c)	6% (mL/100mL)
司盘 80 (d)	1.5% (mL/100mL)
维生素 E (e)	0.1% (g/100mL)
聚维酮 K 90 (f)	1% (g/100mL)

(a)、(b)、(c)、(d)、(e) 等油溶性成分混合均匀，在 50℃ 下预热，制得药液备用；在缓慢搅拌下，以细射流方式将 50℃ 预热的纯化水（内含 1% 的聚维酮 K90）加入到预热的油相中，随着水体积的增大，形成稳定的 o/w 型乳剂。过滤，灌封，灭菌，编号，即得产品。