



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103284947 A

(43) 申请公布日 2013.09.11

(21) 申请号 201210041981.5

(22) 申请日 2012.02.23

(71) 申请人 重庆医科大学

地址 400016 重庆市渝中区医学院路1号

(72) 发明人 张景勍 谭群友 何丹 柳珊

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

吴茱萸碱纳米乳

(57) 摘要

本发明属于药物制剂领域。本发明涉及吴茱萸碱纳米乳的配方及制备方法。本发明制备得到的吴茱萸碱纳米乳可以提高药物的溶解度,提高生物利用度和药理活性。

1. 一种吴茱萸碱纳米乳,其特征在于各组分重量百分比为:吴茱萸碱 0.01 ~ 0.45%,油相 3 ~ 24%,乳化剂和助乳化剂的总重量百分比为 18 ~ 48%且乳化剂与助乳化剂的重量比为 1.2 ~ 1.8,其余成份为水。

2. 根据权利要求 1 所述的吴茱萸碱纳米乳,其特征在于:所用的油相是油酸乙酯,或是油酸乙酯和鸦胆子油的混合物且油酸乙酯和鸦胆子油的重量比为 1.2 ~ 4。

3. 根据权利要求 1 所述的吴茱萸碱纳米乳,其特征在于:所用的乳化剂是 Cremophor EL 35,助乳化剂是聚乙二醇 400。

4. 根据权利要求 1,2 和 3 所述的吴茱萸碱纳米乳的制备方法,其特征在于:采用水滴定法或高压乳匀法制备。

5. 根据权利要求 1,2,3 和 4 所述的吴茱萸碱纳米乳的水滴定法的具体制备步骤如下:将配方量的油相(油酸乙酯,或油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),乳化剂(Cremophor EL 35)和助乳化剂(聚乙二醇 400)混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在搅拌或旋涡混合条件下逐滴加入处方量的水。

6. 根据权利要求 1,2,3 和 4 所述的吴茱萸碱纳米乳的高压乳匀法的具体制备步骤如下:将配方量油相(油酸乙酯,或油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),乳化剂(Cremophor EL 35)和助乳化剂(聚乙二醇 400)混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相,搅拌得到初乳,再通过高压乳匀机 3 ~ 6 次,至纳米乳的大小适宜且均匀。

7. 根据权利要求 1,2,3 和 4 所述的吴茱萸碱纳米乳,其特征在于:平均粒径小于 1 μm 的乳粒总数不得低于 95%,大于 1 μm 的乳粒径不得超过 3%,不得检出大于 5 μm 乳粒,吴茱萸碱纳米乳可以提高药物的溶解度,提高生物利用度和药理活性。

吴茱萸碱纳米乳

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,涉及吴茱萸碱纳米乳及其制备方法。

背景技术

[0002] 吴茱萸 (Wu-zhu-yu) 始载于《神农本草经》,为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实。吴茱萸碱 (Evodiamine, EV0) 是该植物中的主要生物碱。国内外大量研究表明吴茱萸碱具有扩张血管、抗炎、镇痛、减肥、调节体温、抗肿瘤以及抑制癌细胞转移等药理学活性,具有广阔的开发前景,但吴茱萸碱的水溶性极差,口服给药后生物利用度都非常低,有文献报道其大鼠口服生物利用度仅 0.1%,吴茱萸碱虽然具有多种药理学活性但有待提高。

发明内容

[0003] 本发明所要解决的技术问题是提供一种天然药物吴茱萸碱纳米乳,可以明显提高药物的溶解度,口服或注射给药后,可明显提高生物利用度和药理活性。其解决的技术方案是:本发明的吴茱萸碱纳米乳,各组分重量百分比为:吴茱萸碱 0.01 ~ 0.45%,油相 3 ~ 24%,乳化剂和助乳化剂的总重量百分比为 18 ~ 48% 且乳化剂与助乳化剂的重量比为 1.2 ~ 1.8,其余成份为水。所用的油相是油酸乙酯一种组分,或是油酸乙酯和鸦胆子油的混合物且油酸乙酯和鸦胆子油的重量比为 1.2 ~ 4,所用的乳化剂是 Cremophor EL 35,助乳化剂是聚乙二醇 400。本发明中,作为油相的组成部分的鸦胆子油,同时是一种广谱抗癌组分(临床可单独使用,或与常规化疗药联合用药),可望与吴茱萸碱产生协同抗癌作用。吴茱萸碱纳米乳可以采用水滴定法或高压乳匀法制备,水滴定法的具体制备步骤如下:将配方量的油相(油酸乙酯,或油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在搅拌或旋涡混合条件下逐滴加入处方量的水。高压乳匀法的具体制备步骤如下:将配方量油相(油酸乙酯,或油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相,搅拌得到初乳,再通过高压乳匀机 3 ~ 6 次(通过高压乳匀机的次数与纳米乳的大小和均匀性有关)。用本发明制备的吴茱萸碱纳米乳的平均粒径小于 1 μ m 的乳粒总数不得低于 95%,大于 1 μ m 的乳粒径不得超过 3%,不得检出大于 5 μ m 乳粒。

[0004] 吴茱萸碱几乎不溶于水,我们用高效液相法测得吴茱萸碱在水中的溶解度 < 5 μ g/ml,本发明制备得到的吴茱萸碱纳米乳中药物含量可达到 4.5mg/ml,大大提高了药物的溶解度。

[0005] 用本发明提供的吴茱萸碱纳米乳进行的药代动力学研究表明:吴茱萸碱纳米乳口服后可明显促进吴茱萸碱的吸收,提高吴茱萸碱的血药浓度,提高药物的生物利用度。大鼠(雄性,230-270g)分别口服给予吴茱萸碱纳米乳和吴茱萸碱水混悬液(给药剂量均为吴茱

莨碱 100mg/kg) 后于给药后 5、15、30、45min、1、2、5、8、12、24、48、72h 乙醚麻醉大鼠后采用眼底取血 (eye socket) 的方法采集血样 0.5mL, 至肝素浸润过的离心管中, 3000rpm 离心 10min 后吸取上层血浆, -20℃ 保存。取冻存于 -20℃ 的血浆样品, 室温自然冻融后, 精密量取 100 μ L, 加入 2.5 μ g \cdot mL⁻¹ 的内标工作液 40 μ L, 再加入 60 μ L 甲醇, 涡旋 1min, 12000rpm 离心 10min 后取上清液 20 μ L 进样检测药物峰和内标峰, 结果代入回归方程计算血药浓度, 得到药时曲线, 见图 1。

[0006] 用本发明提供的吴茱萸碱纳米乳进行的细胞实验表明吴茱萸碱纳米乳可明显提高吴茱萸碱杀死肿瘤细胞的能力 (见图 2), 促进肿瘤细胞的凋亡 (见图 3)。用本发明提供的吴茱萸碱纳米乳进行的动物实验表明吴茱萸碱纳米乳小鼠静脉及瘤旁注射后具有明显的肿瘤靶向性及抑瘤效果。

附图说明：

[0007] 图 1 为大鼠 (雄性, 230-270g) 分别口服给予吴茱萸碱纳米乳和吴茱萸碱水混悬液 (给药剂量均为吴茱萸碱 100mg/kg) 后的药时曲线。吴茱萸碱纳米乳 1 的油相为油酸乙酯。吴茱萸碱纳米乳 2 的油相为油酸乙酯和鸦胆子油的混合物。

[0008] 图 2 为分别给予肺癌 A549 细胞等量的吴茱萸碱纳米乳 (EVO-NE)、游离吴茱萸碱 (free EVO) 及空白纳米乳 (BLK-NE) 后 12 小时、24 小时和 48 小时的存活情况。纵坐标为肿瘤细胞的存活率, 横坐标为给予的制剂中的药物浓度。

[0009] 图 3 为分别给予肺癌 A549 细胞等量的吴茱萸碱纳米乳 (EVO-NE)、游离吴茱萸碱 (free EVO) 及空白纳米乳 (BLK-NE) 后 12 小时、24 小时和 48 小时的凋亡情况。纵坐标为肿瘤细胞的凋亡率, 横坐标为给药时间。

[0010] 图 4 为吴茱萸碱纳米乳的透射电镜照片 ($\times 100000$ 倍)。

[0011] 图 5 为吴茱萸碱纳米乳的粒径分布。

[0012] 为了进一步说明本发明及其优点, 给出了下列特定的实施例, 应理解这些实施例仅有于具体说明而不是作为本发明范围的限制。

[0013] 实施例 1:

[0014] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0015]

吴茱萸碱	0.45%
油酸乙酯	24%
Cremophor EL 35	31%
聚乙二醇 400	18%
水	加至 100%

[0016] 制备方法采用高压乳匀法, 包括下列步骤: 将配方量油相 (油酸乙酯), Cremophor EL35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相, 搅拌得到初乳, 再通过高压乳匀机 6 次。

[0017] 实施例 2:

[0018] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0019]

吴茱萸碱	0.42%
鸦胆子油	4%
油酸乙酯	8.5%
Cremophor EL 35	22.5%
聚乙二醇 400	15%
水	加至 100%

[0020] 制备方法采用水滴定法,包括下列步骤:将配方量的油相(油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在旋涡混合条件下逐滴加入处方量的水。

[0021] 实施例 3:

[0022] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0023]

吴茱萸碱	0.15%
鸦胆子油	2%
油酸乙酯	2.4%
Cremophor EL 35	12%
聚乙二醇 400	10%
水	加至 100%

[0024] 制备方法采用高压乳匀法,包括下列步骤:将配方量油相(油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相,搅拌得到初乳,再通过高压乳匀机 3 次。

[0025] 实施例 4:

[0026] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0027]

吴茱萸碱	0.22%
油酸乙酯	12%
Cremophor EL 35	21%
聚乙二醇 400	15%
水	加至 100%

[0028] 制备方法采用水滴定法,包括下列步骤:将配方量的油相(油酸乙酯),Cremophor EL35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在旋涡混合条件下逐滴加入处方量的水。

[0029] 实施例 5:

[0030] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0031]

吴茱萸碱	0.34%
鸦胆子油	3%
油酸乙酯	12%
Cremophor EL 35	20%
聚乙二醇 400	15%
水	加至 100%

[0032] 制备方法采用水滴定法,包括下列步骤:将配方量的油相(油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在搅拌混合条件下逐滴加入处方量的水。

[0033] 实施例 6:

[0034] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0035]

吴茱萸碱	0.28 %
鸦胆子油	4%
油酸乙酯	10%
Cremophor EL 35	23%

[0036]

聚乙二醇 400	15%
水	加至 100%

[0037] 制备方法采用高压乳匀法,包括下列步骤:将配方量油相(油酸乙酯和鸦胆子油的混合物),Cremophor EL 35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相,搅拌得到初乳,再通过高压乳匀机 5 次(通过高压乳匀机的次数与纳米乳的大小和均匀性有关)。

[0038] 实施例 7:

[0039] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0040]

吴茱萸碱	0.25 %
油酸乙酯	18%
Cremophor EL 35	19.5%
聚乙二醇 400	14.5%
水	加至 100%

[0041] 制备方法采用高压乳匀法,包括下列步骤:将配方量油相(油酸乙酯),Cremophor EL35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱及水相,搅拌得到初乳,再通过高压乳匀机 5 次。

[0042] 实施例 8:

[0043] 处方中含有的各组分的重量百分比组成为:

[0044]

吴茱萸碱	0.19 %
油酸乙酯	24%
Cremophor EL 35	20%
聚乙二醇 400	16%
水	加至 100%

[0045] 制备方法采用水滴定法,包括下列步骤:将配方量的油相(油酸乙酯), Cremophor EL35 和聚乙二醇 400 混合均匀后加入处方量的吴茱萸碱搅拌后,在旋涡混合条件下逐滴加入处方量的水。

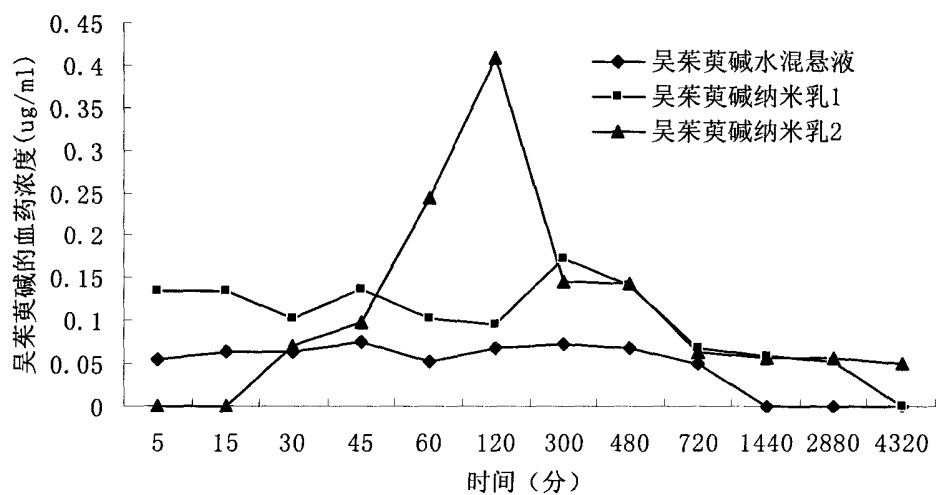


图 1

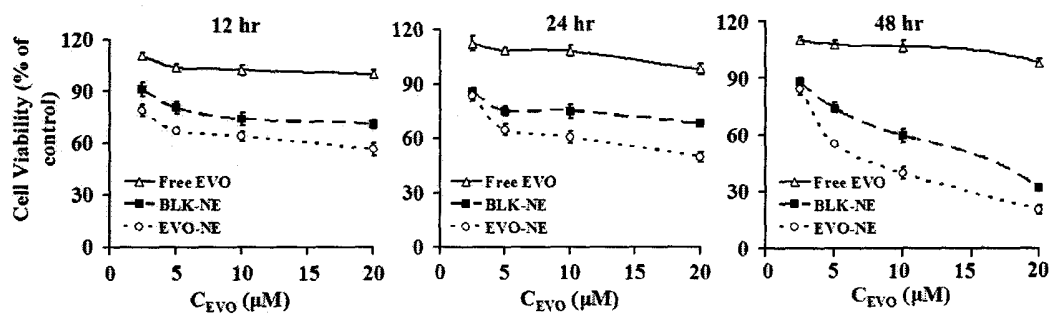


图 2

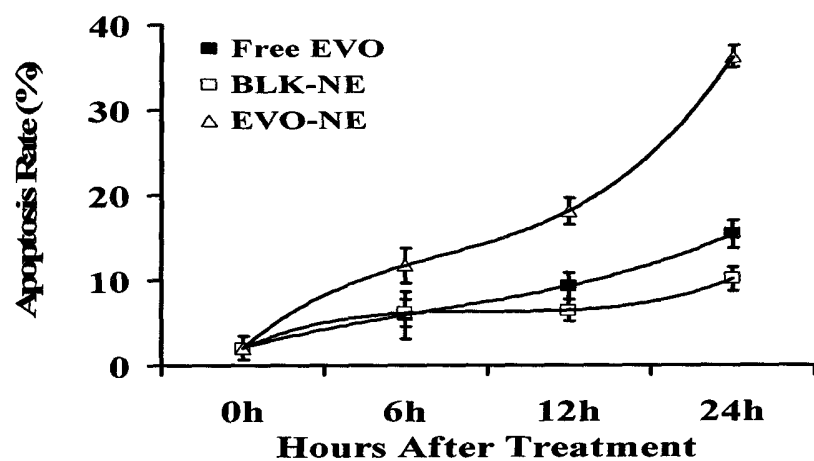


图 3

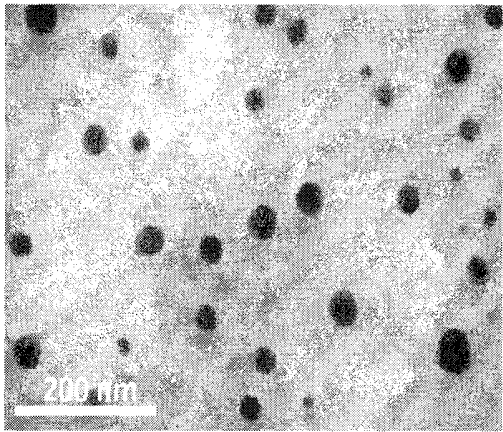


图 4

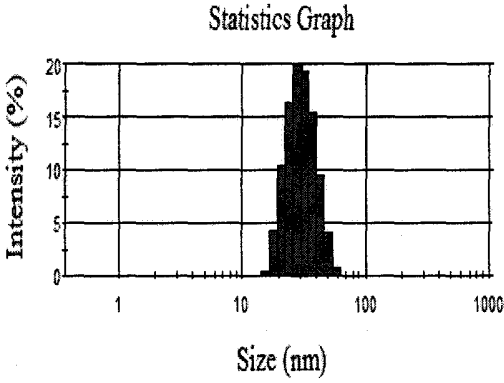


图 5