

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810244794.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/01 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月27日

[11] 公开号 CN 101439030A

[22] 申请日 2008.12.18

[21] 申请号 200810244794.0

[71] 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市龙眠大道 639 号

[72] 发明人 平其能 吕文莉 戎飞 毛毛

[74] 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任公司

代理人 孙立冰

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

一种含番茄红素的药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种含番茄红素的药物组合物，其特征是添加泊洛沙姆 188，可以极大地提高番茄红素的水溶性，尤其是将番茄红素和泊洛沙姆 188 制备成固体分散体，或将它们与环糊精制备成环糊精包合物后，显著提高番茄红素的生物利用度。

- 1、一种含番茄红素的固体药物制剂，其特征是含番茄红素和泊洛沙姆188。
- 2、权利要求1的固体药物制剂，其中番茄红素和泊洛沙姆188重量比为1:1~1:10。
- 3、权利要求1的固体药物制剂，其特征是番茄红素和泊洛沙姆188是以固体分散体的形式存在。
- 4、权利要求1的固体药物制剂，其中还含有 β -环糊精。
- 5、权利要求4的固体药物制剂，其中 β -环糊精与番茄红素和泊洛沙姆188以环糊精包合物的形式存在。
- 6、权利要求5的固体药物制剂，其中番茄红素、泊洛沙姆188、 β -环糊精的重量比为1:0.5-2:3-9。
- 7、权利要求4的固体药物制剂，其中 β -环糊精是羟丙- β -环糊精。
- 8、权利要求1的固体药物制剂，还添加药剂学上辅料制备成片剂、胶囊或微丸。
- 9、权利要求3的固体药物制剂的制备方法，包括：将番茄红素与泊洛沙姆188加入有机溶剂超声使溶解，于旋转蒸发仪上蒸去大部分溶剂，真空干燥，干燥物研磨即得。
- 10、权利要求5的固体药物制剂的制备方法，包括：将番茄红素溶解在有机溶剂中，再加入到泊洛沙姆188与 β -环糊精的混合物中，研磨，真空干燥，干燥物研磨即得。

一种含番茄红素的药物组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种含番茄红素的药物组合物及其制备方法。

背景技术

番茄红素 (lycopene)，分子式 $C_{40}H_{56}$ ，分子量 536.85，是类胡萝卜素的一种，在所有的类胡萝卜素中，它具有最强的消除单线态氧的功能和消除自由基的功能，其对单线态氧的消除能力是胡萝卜素的 2 倍，维生素 E 的 100 倍；它能够减缓低密度脂蛋白的氧化，降低血浆中的胆固醇，防止心血管病；它能够有效抑制癌细胞繁殖，具有抗癌防癌作用，特别对前列腺癌具有很好的治疗作用，另外它具有活化免疫细胞功能，可增强机体免疫力和抗衰老。番茄红素有如此广泛的作用，在人体保健领域有着如此无可比拟的优越性，理应得到广泛的应用，但是由于番茄红素在水中的溶解度极低，只有大约 $0.002 \mu\text{g/ml}$ ，使它在体内不能够溶出和被吸收，影响它的生物利用度。此外它在常态下是一种及不稳定的物质，这是因为它的分子结构中具有独特的双键长链，在空气中极易被氧化降解和异构化，从而使其功能降低或失效。

这就需要将番茄红素制备成溶解度好，溶出快且稳定的制剂，才有利于番茄红素的应用。目前，还未见有将番茄红素制备成溶解度高，溶出快且稳定的制剂报道，CN200610037859.5 公开了一种“ β -环糊精和羟丙基- β -环糊精混合包合番茄红素的组合物及其制备方法”，该方法通过将番茄红素制备成环糊精包合物，在一定程度上提高了番茄红素的溶解度，最大为 $14 \mu\text{g/ml}$ ，且增加了稳定性，但是该发明增加番茄红素溶解度的程度依旧很小。此外对于现有的市售制剂番茄红素油胶囊，其仅仅是番茄红素在油中混悬，体外溶出差，体内的生物利用度低。

发明内容

本发明公开了一种番茄红素的药物组合物，本发明的药物组合物在水中的溶解度增加到 $150-460 \mu\text{g/ml}$ ，溶出度大大提高，45 分钟溶出 75%以上。

发明人在对番茄红素的研究中发现，当加入药剂上常用的增溶剂时，可以增加番茄红素的溶解度，但增溶效果有限，但在番茄红素中加入泊洛沙姆188 时，番茄红素的水溶性明显增强，因此形成了本发明的技术方案：本发明的番茄红素的固体药物制剂，含番茄红素和泊

洛沙姆188。

进一步的研究发现，当将番茄红素与泊洛沙姆188 制备成固体分散体时，效果最佳。极大地提高了番茄红素的水溶性和稳定性。

在制备番茄红素固体分散体时，分别用不同的载体制备（番茄红素：载体重量比 = 1：5），部分结果见表 1：

表 1 不同载体制备番茄红素固体分散体的溶解度

载体类型	聚乙烯吡咯烷酮 k30	泊洛沙姆188	聚乙二醇	β -环糊精
C(μ g/ml)	74.4	285.1	122.6	10.9

由表 1 可见，泊洛沙姆188 效果最好，优选其为固体分散体的载体。发明人还考察了在制备番茄红素和泊洛沙姆188 固体分散体时两者比例对溶解度的影响。见表 2。

表 2 番茄红素和泊洛沙姆188 固体分散体两者比例对溶解度的影响

番茄红素：泊洛沙姆188	1: 0.5	1:1	1:3	1:5	1:7	1:10	1:12
C(μ g/ml)	64.4	140.5	205	285.1	284.3	282.9	286.8

表 2 可见，番茄红素和泊洛沙姆188 固体分散体中，番茄红素和泊洛沙姆188 固体分散体的比例在 1: 5 以后，溶解度变化很小，从成本和增溶角度考虑，两者重量比的优选范围在 1: 1~1: 10，更优选 1: 3~1: 5。

按一般的固体分散体的制备方法，常用的有研磨法、溶剂法和熔融法三种，但由于番茄红素对热的不稳定性，不能用熔融法制备，只能用研磨法、溶剂法制备，优选溶剂法，该法制备的番茄红素固体分散体溶解度最大达 460 μ g/ml

番茄红素和泊洛沙姆188 固体分散体可用以下方法制备：将番茄红素与泊洛沙姆188 加入有机溶剂超声使溶解，于旋转蒸发仪上蒸去大部分有机溶剂，真空干燥，干燥物研磨即得。所述有机溶剂优选四氢呋喃、氯仿或乙酸乙酯，从溶剂的毒性和对番茄红素溶解度两方面考虑，更优选四氢呋喃。

在对番茄红素制备成环糊精包合物的研究中发现，如果加入第三种物质，对环糊精包合物有一定的影响，表 3 是加入不同的第三种物质制备成三元包合物时的溶解度试验数据：

表 3 不同添加剂对三元包合物的影响

类型	聚乙二醇 4000	聚乙二醇 6000	泊洛沙姆188	PVP	HPMC
C(μ g/ml)	17.4	23.6	74.8	24.8	21.7

（番茄红素：第三种物质： β 环糊精=1：0.5：9，重量比）

由表 3 可见，将番茄红素和泊洛沙姆188 一起制备成环糊精包合物，即三元包合物时，番茄红素的水溶性得到极大的提高，优于其他添加剂，比普通的番茄红素环糊精包合物水溶性提高 7 倍以上。

进一步对泊洛沙姆188 的添加量进行研究发现：不同的量对包合物也有一定的影响。表 4 中三种物质比例是指番茄红素、泊洛沙姆188 和 β 环糊精的总量配比。

表 4 不同重量比对包合物的影响

三种物质比例	1: 0: 9	1: 0.5: 9	1: 1: 9	1: 2: 9	1: 3: 9
C(μ g/ml)	25.5	74.8	105.2	86.3	90.3

表 4 可见，三者的总量比例在 1: 0.5-2: 3-9 较好，最好的是 1: 1: 9。

本发明的番茄红素三元包合物可用以下方法制备：先将番茄红素溶解在有机溶剂中，再加入泊洛沙姆188 与 β -环糊精的混合物中，研磨，真空干燥，干燥物研磨即得，研磨时间达到 1 小时以上，溶解度最大可达 150 μ g/ml。所述有机溶剂优选四氢呋喃、氯仿或乙酸乙酯。更优选四氢呋喃。

β 环糊精优选羟丙- β -环糊精。

上述三元包合物相对于文献中报道的二元包合物的溶解度（27 μ g/ml）要高，具有大幅度提高溶解度的优点。虽然三元包合物溶解度的增加程度没有固体分散体大，但是它亦有独特的优势， β -环糊精包合后使其流动性和可压性都非常好。此外，三元包合物对热的稳定性也较好。

上述番茄红素的固体分散体或环糊精包合物可以进一步添加药用辅料制备成药剂学上的各种剂型。所述剂型优选片剂、胶囊、微丸等。所述药用辅料可以是稀释剂、崩解剂、润滑剂、缓释材料等。稀释剂可以是一种或多种增加片剂或胶囊重量和体积的成分，如乳糖、 α 乳糖、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、山梨醇、甘露醇、无机钙盐等，可以是其中一种，也可以是其中几种的混合物。崩解剂优选交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素中的一种或几种。润滑剂优选硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇氢化植物油中一种或几种混合物。

发明人在研究番茄红素固体分散体或三元包合物片剂和胶囊的制备过程中发现，番茄红素能够非常牢固地吸附在不溶性辅料上，尤其是本身吸附能力强的辅料上，所以片剂和胶囊处方应在满足片剂和胶囊制备要求的前提下，尽量控制吸附性强的辅料的用量。

发明人在研究番茄红素固体分散体或三元包合物片剂和胶囊的制备过程中发现，番茄红素的固体分散体或三元包合物均不适应湿法制粒，这可能与固体分散体或三元包合物的水溶

性和番茄红素的不稳定性有关，所以片剂和胶囊的制备都要求直接压片或干法制粒。

本发明所制备的番茄红素固体分散体或三元包合物在水或在 0.5%SLS 中 45 分钟的累积溶出度比其物理混合物有显著提高，大大提高了番茄红素的溶出速度和程度。溶出数据及曲线见附图 1。

本发明对制备的番茄红素固体分散体或三元包合物的稳定性进行了考察，考察的因素分别为光、空气和热（60℃），结果显示，番茄红素固体分散体和番茄红素三元包合物中，番茄红素对光，空气和热的稳定性比番茄红素均有极大改善，均有极显著性差异（ $p < 0.01$ ），稳定性数据见附图 2、3。

生物利用度实验说明本发明的番茄红素固体分散体和三元包合物显示更好的有效性和实用性。下面是本发明的番茄红素固体分散体和三元包合物的大鼠生物利用度实验：

健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠，禁食 12h 后，采取灌胃给药，15min 后正常给食，于一定时间点麻醉后眼眶静脉丛取血。分别采用本发明的二元体系和三元体系给药组，番茄红素油制剂对照组，每组 6 只，参照相对生物利用度实验方法，通过 AUC 计算相对生物利用度。给药剂量以制剂中所含的番茄红素为准，均为 40mg/kg。

以非房室模型法处理得到番茄红素油制剂（10mg 的番茄红素原料混悬于 1mL 的橄榄油中）、固体分散体和三元包合物的 AUC_{0-60h} 分别为 422.3 ± 43.6 (ng/ml)h、 1135.8 ± 409.4 (ng/ml)h 和 1063.2 ± 149.3 (ng/ml)h。结果表明，本发明制得的番茄红素固体分散体或三元包合物与油制剂相比，可以显著提高番茄红素的生物利用度，固体分散体和三元包合物的 AUC 分别是油制剂的 2.69 ± 0.969 和 2.56 ± 0.359 倍。药时曲线及药动学参数图见附图 4、表 5。

表 5 番茄红素油混悬液、固体分散体及三元包合物经大鼠口服给药（40mg/kg）后的药动学参数。

参数	油混悬液	固体分散体	三元包合物
C_{max} (ng/ml)	29.7 ± 11.7	43.3 ± 6.2	46.1
T_{max} (h)	10 ± 5.3	13.3 ± 9.5	14.7 ± 8.3
AUC_{0-60h} (ng/ml) h	422.3 ± 43.6	$1135.8 \pm 409.4 *$	$1063.2 \pm 149.3 *$
AUMC (ng/ml) h ²	6464.3 ± 1534.7	26352.3 ± 19109.6	$26822.8 \pm 7950.8 *$
MRT (h)	38 ± 12.7	32 ± 5.0	57.9 ± 19.6
$F_{relative}$ $_{0-60h}$ (%)	100 ± 10.3	$269.0 \pm 96.9 *$	$255.5 \pm 35.9 *$

* $p < 0.05$ vs oil prepare (以 LP 油混悬液为参比制剂进行统计学检验)

图 1 是番茄红素固体分散体和三元包合物与其物理混合物累积溶出度

图 2 是番茄红素固体分散体与番茄红素原料稳定性研究

图 3 是番茄红素三元包合物与番茄红素原料稳定性研究

图 4 是番茄红素油混悬液、固体分散体及三元包合物经大鼠口服给药（40mg/kg）后的血药浓度经时曲线。

具体实施方案

实施例 1

番茄红素固体分散体及其片剂的制备

取番茄红素 5g 与泊洛沙姆188 5g，加入 600ml 四氢呋喃中超声使溶解，于旋转蒸发仪上蒸去大部分溶剂，水浴温度 40℃，置入真空干燥 24h，干燥物研磨即得固体分散体。

将乳糖 256g 先与固体分散体混匀，再加入微分硅胶 5.6g、交联聚乙烯吡咯烷酮 2.8g、硬脂酸镁 5.6g，混合均匀，压 1000 片。

片剂 45 分钟在水中可溶出 75%（n=6）。

实施例 2

番茄红素固体分散体及其片剂的制备

取番茄红素 5g 与泊洛沙姆188 15g，加入 600ml 四氢呋喃中超声使溶解，于旋转蒸发仪上蒸去大部分溶剂，水浴温度 40℃，置入真空干燥 24h，干燥物研磨即得固体分散体。

将乳糖 251.6g 先与固体分散体混匀，交联聚乙烯吡咯烷酮 2.8g、硬脂酸镁 5.6g，混合均匀，压 1000 片。

片剂 45 分钟在水中可溶出 76%（n=6）。

实施例 3

番茄红素固体分散体及其片剂的制备

取番茄红素 5g 与泊洛沙姆188 25g，加入 600ml 四氢呋喃中超声使溶解，于旋转蒸发仪上蒸去大部分溶剂，水浴温度 40℃，置入真空干燥 24h，干燥物研磨即得固体分散体。

将乳糖 241.6g 先与固体分散体混匀，干法制粒机制粒，加入交联聚乙烯吡咯烷酮 2.8g、硬脂酸镁 5.6g，混合均匀，压 1000 片。

片剂 45 分钟在水中可溶出 83%（n=6）。

实施例 4

番茄红素固体分散体及其胶囊剂的制备

取番茄红素 5g 与泊洛沙姆188 45g, 加入 600ml 四氢呋喃中超声使溶解, 于旋转蒸发仪上蒸去大部分溶剂, 水浴温度 40℃, 置入真空干燥 24h, 干燥物研磨即得固体分散体。

将乳糖 219.8g 先与固体分散体混匀, 再加入微分硅胶 5.6g、硬脂酸镁 5.6g, 混合均匀, 灌胶囊 1000 颗。

片剂 45 分钟在水中可溶出 81% (n=6)。

实施例 5

番茄红素三元包合物及其胶囊剂的制备

取番茄红素 5g, 泊洛沙姆188 5g 和羟丙基-β-环糊精 15g, 先将番茄红素溶解在四氢呋喃中, 再加入到泊洛沙姆188 和羟丙基-β-环糊精中, 置入研磨仪或球磨机中研磨 1h, 置入真空干燥 24h, 干燥物研磨即得三元包合物。

将乳糖 243.8g 先与三元包合物混匀, 再加入微分硅胶 5.6、硬脂酸镁 5.6, 混合均匀, 灌胶囊 1000 颗。

片剂 45 分钟在 0.5%SLS 中可溶出 82% (n=6)

实施例 6

番茄红素三元包合物及其片剂的制备

取番茄红素 5g, 泊洛沙姆188 10g 和羟丙基-β-环糊精 25g, 先将番茄红素溶解在四氢呋喃中, 再加入到泊洛沙姆188 和羟丙基-β-环糊精中, 置入研磨仪或球磨机中研磨 1h, 置入真空干燥 24h, 干燥物研磨即得三元包合物。

将淀粉 226g 先与三元包合物混匀, 再加入微分硅胶 5.6g、交联聚乙烯吡咯烷酮 2.8g、硬脂酸镁 5.6g, 混合均匀, 压 1000 片。

片剂 45 分钟在 0.5%SLS 中可溶出 79% (n=6)

实施例 7

番茄红素三元包合物及其胶囊剂的制备

取番茄红素 5g, 泊洛沙姆188 5g 和羟丙基-β-环糊精 45g, 先将番茄红素溶解在四氢呋喃中, 再加入到泊洛沙姆188 和羟丙基-β-环糊精中, 置入研磨仪或球磨机中研磨 1h, 置入

真空干燥 48h，干燥物研磨即得三元包合物。

将乳糖 223.8g 先与三元包合物混匀，再加入微分硅胶 5.6g、硬脂酸镁 5.6g，混合均匀，灌胶囊 1000 颗。

片剂 45 分钟在 0.5%SLS 中可溶出 87% (n=6)。

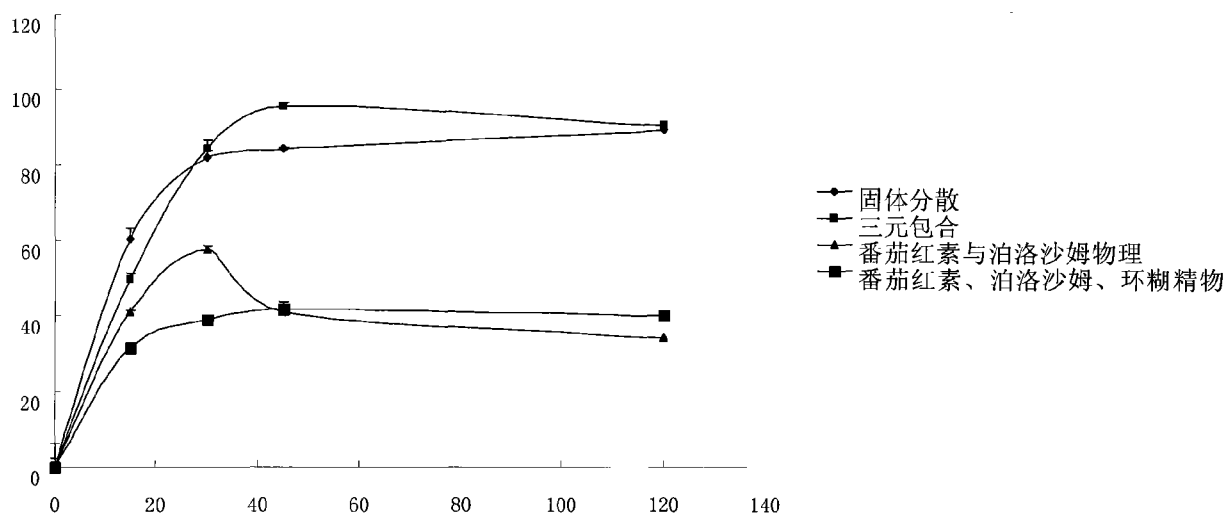


图 1

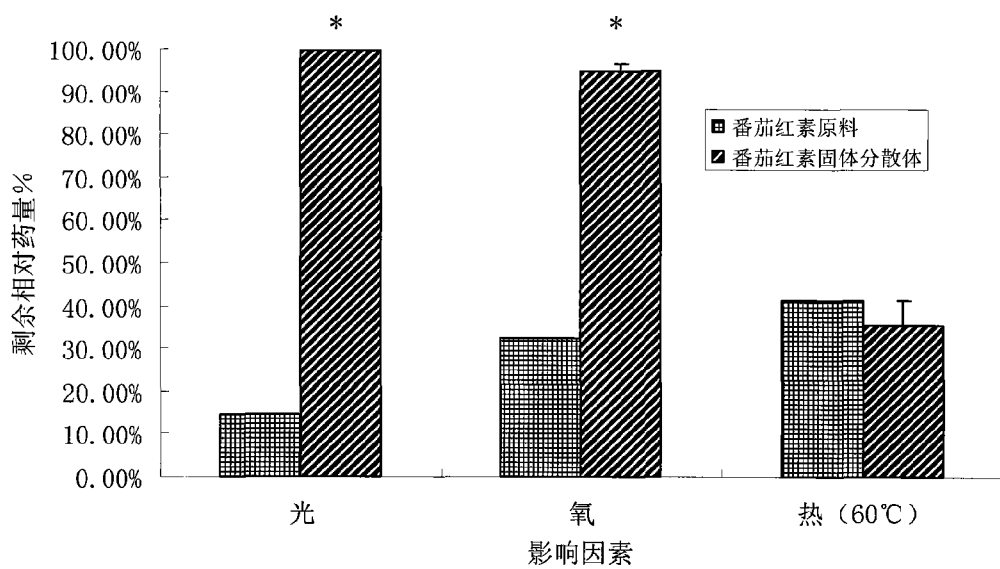


图 2

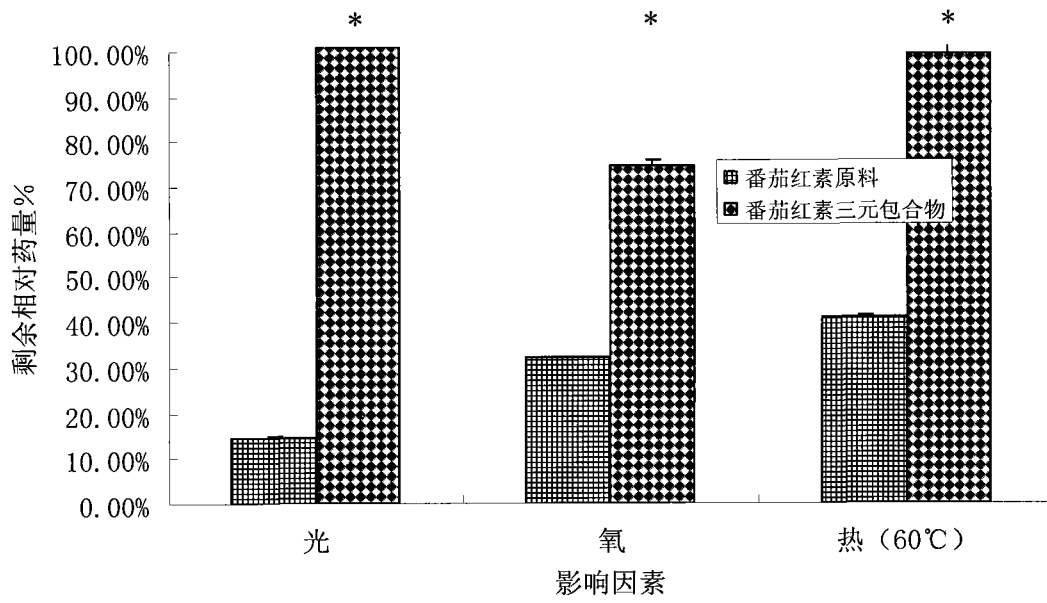


图 3

三种制剂药时曲线

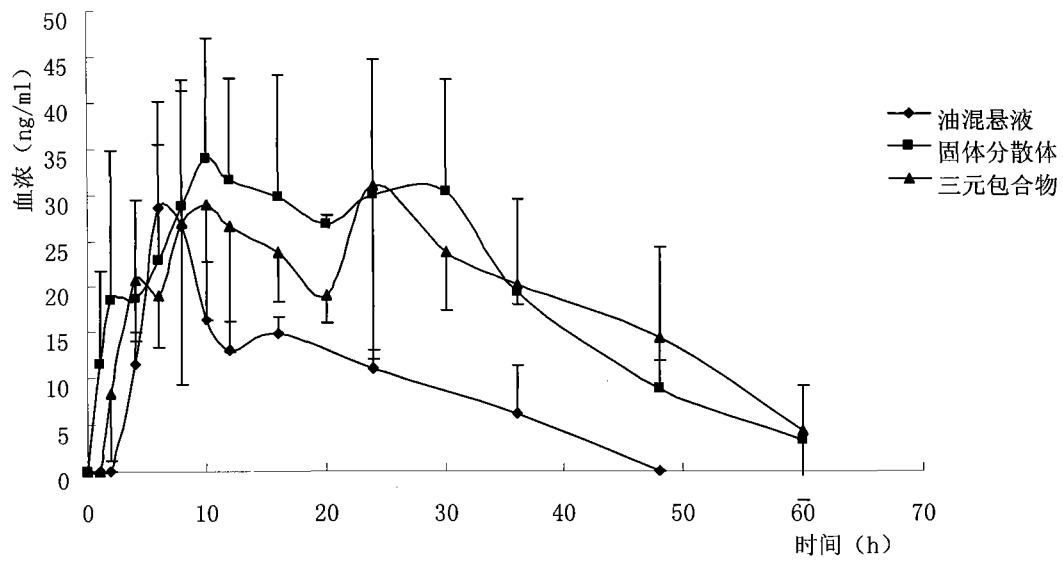


图 4