



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107441504 A

(43)申请公布日 2017. 12. 08

(21)申请号 201710796288.1

(22)申请日 2017.09.06

(71)申请人 广州中医药大学

地址 510000 广东省广州市番禺区大学城
外环东路232号

(72)发明人 关世侠

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11371

代理人 李佳

(51) Int. Cl.

A61K 47/69(2017.01)

A61K 31/01(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

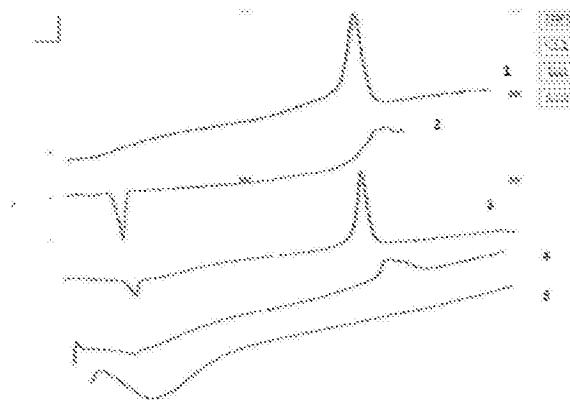
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂、胶囊和颗粒

(57)摘要

本发明涉及制药领域,具体涉及一种番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂、胶囊和颗粒。制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:将番茄红素、载体和介导剂混合后进行热熔挤出。其中,番茄红素和载体质量比为1:10-60,介导剂的质量占所述番茄红素包合物的质量5-40%。该方法可连续化加工,生产效率高,工艺重现性好。



1. 一种制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,包括以下步骤:将番茄红素和载体和介导剂混合后进行热熔挤出;其中,所述番茄红素和所述载体质量比为1:10-60,所述介导剂的质量占所述番茄红素包合物的质量的5-40%。

2. 根据权利要求1所述的制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,所述番茄红素和所述载体质量比为1:35-50,所述介导剂的质量占所述番茄红素包合物的质量的15-20%。

3. 根据权利要求1所述的制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,热熔挤出的温度为60-140℃,优选地,热熔挤出的温度为80-120℃,进一步优选地,热熔挤出的温度为100-110℃。

4. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,将热熔挤出得到的含有杂质的挤出物弃去。

5. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,所述载体为环糊精及其衍生物,优选地,所述环糊精为β环糊精及其衍生物,进一步优选地,所述β环糊精为羟丙基β环糊精。

6. 根据权利要求1-3任意一项所述的制备番茄红素包合物的方法,其特征在于,所述介导剂为醇类聚合物,优选地,所述醇类聚合物为聚乙二醇,更优选地,所述聚乙二醇为聚乙二醇6000。

7. 一种番茄红素包合物,其特征在于,其通过如权利要求1所述的制备番茄红素包合物的方法制备得到。

8. 一种番茄红素包合物片剂,其特征在于,其包括权利要求7所述的番茄红素包合物。

9. 一种番茄红素包合物胶囊,其特征在于,其包括权利要求7所述的番茄红素包合物。

10. 一种番茄红素包合物颗粒,其特征在于,其包括权利要求7所述的番茄红素包合物。

番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂、胶囊和颗粒

技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域,具体涉及一种番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂、胶囊和颗粒。

背景技术

[0002] 在制剂领域,对于提高难溶性药物溶解度及其生物利用度的方法有很多,如药物微粉化技术,表面活性剂的使用,固体分散技术,包含技术,微乳化和自微乳化技术,前体化合物等。包含技术是提高难溶性药物溶解度及溶出度较为常用且有效的方法之一。常规的制备包合物的方法有饱和水溶液法,研磨法,冷冻干燥法,喷雾干燥法等等。但是这些制备方法涉及到工业化或多或少都会有一些问题,例如有机溶剂的残留,工艺重现性差等。

[0003] 番茄红素是植物中所含的类胡萝卜素,是在番茄,杏,番石榴,西瓜,番木瓜和粉红葡萄柚中发现的红色植物色素,是一种由11个碳-碳共轭双键和两个非共轭组成的直链型烯烃。番茄红素是亲脂性极强的类胡萝卜素($\text{clog } P > 17$),不溶于水,番茄红素的多不饱和和长直链型烯烃结构使其稳定性很差,容易发生顺反异构化和氧化降解,对光、热、氧极其敏感,大大限制了它的使用。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种制备番茄红素包合物的方法,该方法可连续化加工,生产效率高,工艺重现性好。

[0005] 本发明的另一目的在于提供一种制备番茄红素包合物,该包合物制备过程简单、溶出度高且溶出速率快。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种番茄红素包合物片剂,该片剂溶出度高,有效提升番茄红素的生物利用度。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种番茄红素包合物胶囊,该片剂溶出度高,有效提升番茄红素的生物利用度。

[0008] 本发明的另一目的在于提供一种番茄红素包合物颗粒,该片剂溶出度高,有效提升番茄红素的生物利用度。

[0009] 本发明解决其技术问题是采用以下技术方案来实现的:

[0010] 本发明提出一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:将番茄红素、载体和介导剂混合后进行热熔挤出。其中,番茄红素和载体质量比为1:10-60,介导剂的质量占番茄红素包合物的质量的 5-40%。

[0011] 本发明还提出一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0012] 本发明还提供一种番茄红素包合物片剂,其包括上述的番茄红素包合物。

[0013] 本发明还提供一种番茄红素包合物胶囊,其包括上述的番茄红素包合物。

[0014] 本发明还提供一种番茄红素包合物颗粒,其包括上述的番茄红素包合物。

[0015] 本发明番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂的有益效果是:本发明提供的番茄红素包合物溶出度以及溶解度良好,其生物利用度高且稳定性好而该工艺简单、重现性好,产品质量稳定。

附图说明

[0016] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0017] 图1为实验例1的DSC分析图谱;

[0018] 图2为实验例2的傅里叶变换红外光谱分析图谱;

[0019] 图3为实验例4的生物利用度测定的血药浓度-时间曲线。

具体实施方式

[0020] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0021] 在本发明的描述中,需要说明的是,术语“第一”、“第二”等仅用于区分描述,而不能理解为指示或暗示相对重要性。

[0022] 下面对本发明实施例的番茄红素包合物及其制备方法及番茄红素包合物片剂进行具体说明。

[0023] 本发明实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0024] S1、混合;

[0025] 将番茄红素、载体和介导剂进行混合,具体的混合方式采用现有的固固混合方式进行混合,且混合时没有特定的混合顺序,只需将番茄红素、载体和介导剂三种混合均匀即可。

[0026] 进一步地,番茄红素和载体的质量比为1:10-60,介导剂的质量占番茄红素包合物的质量的5-40%。优选地,番茄红素和载体质量比为1:35-50,介导剂的质量占番茄红素包合物的质量的15-20%。番茄红素、载体和介导剂采用上述比例进行混合,保证后续热熔挤出时,载体能够对番茄红素进行充分的包裹,且保证包合物的结构的稳定性,也利于后续番茄红素从包合物内溶出,继而提升番茄红素的生物利用度。

[0027] 进一步地,载体为环糊精及其衍生物,优选地,环糊精为 β 环糊精及其衍生物,进一步优选地, β 环糊精为羟丙基 β 环糊精。环糊精(Cyclodextrin,简称CD)是直链淀粉在由芽孢杆菌产生的环糊精葡萄糖基转移酶作用下生成的一系列环状低聚糖的总称,通常含有6~12个D-吡喃葡萄糖单元。由于连接葡萄糖单元的糖苷键不能自由旋转,环糊精不是圆筒状分子而是略呈锥形的圆环。因此,其环糊精内具有一定的空间可以容纳一些基团或者分子进入,继而形成包合物,改变原有物质的性质,例如提升原有物质的亲水性,缓慢释放该

物质等。

[0028] β 环糊精是环糊精中的一种,是一种白色结晶,在水中比较容易结晶。且其分子内空间较大,更容易容纳分子量较大的物质以及基团,使用 β 环糊精作为包合物的载体能够保证包合物结构的稳定,便于后续包合物被人体吸收,继而活性成分的生物利用度。

[0029] 羟丙基 β 环糊精为白色粉末,在水中的溶解度很好,在50%的乙醇和甲醇中也能溶解。有一定的相对吸湿性,但是相对表面活性和溶血活性比较低,对肌肉没有刺激性。使用羟丙基 β 环糊精作为番茄红素包合物的载体不能够将番茄红素进行包裹,同时能够尽可能地降低番茄红素包合物的毒副作用。

[0030] 进一步地,介导剂为醇类聚合物,优选地,醇类聚合物为聚乙二醇,更优选地,聚乙二醇为聚乙二醇6000即PEG6000。介导剂能够将番茄红素有效地转导如载体内,继而促进番茄红素包合物的形成。醇类聚合物是采用醇类化合物(例如一元醇、二元醇或者三元醇)作为聚合单体,而后经过聚合反应得到的醇类聚合物,该醇类聚合物可以是单一的醇类化合物聚合而成,例如仅采用乙二醇为单体进行聚合,也可是多种醇类化合物聚合而成,例如采用乙二醇和丙三醇同为单体进行聚合反应。

[0031] 聚乙二醇无毒、无刺激性,味微苦,具有良好的水溶性,并与许多有机物组份有良好的相溶性。其具有优良的润滑性、保湿性、分散性、粘接剂、抗静电剂及柔软剂等。采用聚乙二醇作为介导剂能够保证番茄红素能够快速与载体作用,继而保证番茄红素包合物的形成。

[0032] 聚乙二醇6000是指分子量为6000的聚乙二醇,其白色蜡状固体薄片或颗粒状粉末;略有特臭。本品在水或乙醇中易溶,在乙醚中不溶。

[0033] S2、热熔挤出;

[0034] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡20-40分钟,保证热熔挤出机工作时,处于最佳状态,继而保证制备得到的番茄红素包合物性质优良且结构稳定。

[0035] 平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。混合物在热熔挤出机内被加热熔融,而后番茄红素被载体包裹。

[0036] 进一步地,将热熔挤出得到的含有杂质的挤出物弃去。而一般弃去3-5分钟内的挤出物。热熔挤出前3-5分钟得到的挤出物内可能含有部分杂质或者番茄红素未被载体良好地包裹、或者有部分原料未被熔融完全,因此,将此部分挤出物弃去,保证了番茄红素包合物的质量。

[0037] 进一步地,热熔挤出的温度为60-140 $^{\circ}\text{C}$,优选地,热熔挤出的温度为80-120 $^{\circ}\text{C}$,进一步优选地,热熔挤出的温度为100-110 $^{\circ}\text{C}$ 。采用上述温度能够保证所有原料被充分熔融,能够保证各个熔融状态的原料混合均匀,且番茄红素能够快速进入载体内或者被载体包裹继而形成番茄红素包合物。若温度高于此范围则可能降低番茄红素、载体或者番茄红素包合物的稳定性,而若温度过低则可能导致番茄红素或载体未熔融充分,仅仅是在机械摩擦力的作用下被分散,同时包裹于熔融的载体内,继而影响番茄红素包合物的形成,降低番茄红素包合物的纯度。

[0038] 进一步地,热熔挤出的转速为24-48 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。热熔挤出时利用螺杆旋转产生的剪切力引导药物分子从结晶表面移动至熔融状态的载体内。采用上述转速保证了番茄红素包合物的纯度和质量。若挤出挤转速过快快,药物在螺杆内的停留时间约短,不利于番茄红素

与载体的有效混合,继而影响番茄红素包合物的生成。而挤出转速越慢,在螺杆内的停留时间则会越长,会引起番茄红素或者已生成的番茄红素包合物的热降解。

[0039] S3、后处理;

[0040] 将热熔挤出后得到的挤出物进行冷却以及粉碎。将混合物从热熔挤出机热熔挤出后得到的挤出物仍具有一定的温度,从而使得挤出物具有一定的能量,此时,不能够使用番茄红素包合物,将得到的挤出物冷却,便于后续番茄红素包合物制备其他剂型或者对番茄红素包合物进行检测和使用。

[0041] 冷却采用是自然冷却,即将挤出物放置在室内,自然降温未使用其他外加助冷剂(例如盐水、冰水等)或助冷方法(通冷风等)。采用自然冷却能够保证已生成的番茄红素包合物稳定性以及纯度。

[0042] 从热熔挤出机内挤出的挤出物整体呈长条状,不利于番茄红素包合物的质量的检测、存放以及后续不同番茄红素包合物剂型的制备,粉碎是将已经冷却了的挤出物粉碎至粉末状,采用的粉碎方式为现有的固体粉碎方式。

[0043] 本发明还提供一种番茄红素包合物,其通过上述的制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0044] 本发明还提供一种番茄红素包合物片剂,其包括上述番茄红素包合物。

[0045] 本发明还提供一种番茄红素包合物胶囊,其包括上述的番茄红素包合物。

[0046] 本发明还提供一种番茄红素包合物颗粒,其包括上述的番茄红素包合物。

[0047] 本发明实施例提供的番茄红素包合物溶出度以及溶解度良好,其生物利用度高且稳定性好而该工艺简单、重现性好,产品质量稳定。

[0048] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0049] 实施例1

[0050] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0051] S1、混合;

[0052] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基 β 环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基 β 环糊精的质量比为1:25,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量10%。

[0053] S2、热熔挤出;

[0054] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡20分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0055] 将热熔挤出在前3分钟得到的挤出物弃去。

[0056] 热熔挤出的温度为60℃,热熔挤出的转速为24r·min⁻¹。

[0057] S3、后处理;

[0058] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0059] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0060] 本实施例还提供一种番茄红素包合物片剂,其包括上述的番茄红素包合物。

[0061] 实施例2

[0062] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0063] S1、混合;

[0064] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基β环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基β环糊精的质量比为1:35,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量20%。

[0065] S2、热熔挤出;

[0066] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡30分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0067] 将热熔挤出在前4分钟得到的挤出物弃去。

[0068] 热熔挤出的温度为100℃,热熔挤出的转速为36r·min⁻¹。

[0069] S3、后处理;

[0070] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0071] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0072] 本实施例还提供一种番茄红素包合物颗粒,其包括上述的番茄红素包合物。

[0073] 实施例3

[0074] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0075] S1、混合;

[0076] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基β环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基β环糊精的质量比为1:50,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量25%。

[0077] S2、热熔挤出;

[0078] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡40分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0079] 将热熔挤出在前5分钟得到的挤出物弃去。

[0080] 热熔挤出的温度为120℃,热熔挤出的转速为48r·min⁻¹。

[0081] S3、后处理;

[0082] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0083] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0084] 本发明还提供一种番茄红素包合物胶囊,其包括上述的番茄红素包合物。

[0085] 实施例4

[0086] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0087] S1、混合;

[0088] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基β环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基β环糊精的质量比为1:60,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量15%。

[0089] S2、热熔挤出;

[0090] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡35分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0091] 将热熔挤出在前5分钟得到的挤出物弃去。

[0092] 热熔挤出的温度为80℃,热熔挤出的转速为32r·min⁻¹。

[0093] S3、后处理;

[0094] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0095] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0096] 实施例5

[0097] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0098] S1、混合;

[0099] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基 β 环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基 β 环糊精的质量比为1:40,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量5%。

[0100] S2、热熔挤出;

[0101] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡25 分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0102] 将热熔挤出在前3分钟得到的挤出物弃去。

[0103] 热熔挤出的温度为110 $^{\circ}\text{C}$,热熔挤出的转速为40r $\cdot\text{min}^{-1}$ 。

[0104] S3、后处理;

[0105] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0106] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0107] 实施例6

[0108] 本实施例提供一种制备番茄红素包合物的方法,包括以下步骤:

[0109] S1、混合;

[0110] 将番茄红素、PEG6000和羟丙基 β 环糊精进行混合,其中番茄红素和羟丙基 β 环糊精的质量比为1:10,PEG6000的质量占番茄红素包合物的质量40%。

[0111] S2、热熔挤出;

[0112] 开启热熔挤出机,设定热熔挤出的温度以及转速,同时平衡25 分钟。平衡完成后,将番茄红素、载体和介导剂混合得到的混合物,加入热熔挤出机内,而后挤出。

[0113] 将热熔挤出在前4分钟得到的挤出物弃去。

[0114] 热熔挤出的温度为140 $^{\circ}\text{C}$,热熔挤出的转速为45r $\cdot\text{min}^{-1}$ 。

[0115] S3、后处理;

[0116] 将热熔挤出得到的挤出物自然冷却后粉碎。

[0117] 本实施例还提供一种番茄红素包合物,其通过上述制备番茄红素包合物的方法制备得到。

[0118] 实验例

[0119] 实验例1

[0120] 对实施例1制备得到的番茄红素包合物进行DSC分析检测,具体检测结果参见图1。图1中1表示番茄红素原料药;2表示PEG6000;3 表示物理混合物;4表示挤出物;5表示羟丙基 β 环糊精。由图1可知,番茄红素结晶吸热峰为173.9 $^{\circ}\text{C}$,结晶性载体PEG6000的熔点是 65 $^{\circ}\text{C}$,而无定型HP- β -CD无结晶性吸热峰,物理混合物仍存在药物结晶峰,而挤出物中未出现任何尖锐的吸热峰,说明药物的晶体结构已经消失,推测药物可能以分子状态或无定型状态均匀的分散在载体中。

[0121] 实验例2

[0122] 对实施例1制备得到的番茄红素包合物进行傅里叶变换红外光谱分析测定,具体结果参见图2。图2中,A为番茄红素,B为羟丙基β环糊精,C为PEG6000,D为挤出物。由图2可知,由番茄红素样品的红外光谱图可知,3034 cm^{-1} 是C-H伸缩振动峰,1551 cm^{-1} 处的峰是C=C骨架伸缩振动峰,958.30 cm^{-1} 为反式单烯双取代的CH=CH 剪切振动吸收峰,羟丙基β环糊精的红外光谱中3323.71 cm^{-1} 处宽而强的吸收峰为O-H伸缩振动峰,2929.55与1455.99 cm^{-1} 处为CH₃和 CH₂伸缩振动吸收峰,1372.35和1 047.05 cm^{-1} 处为CH₃面内对称弯曲振动和C-O伸缩振动吸收峰,在挤出物的红外图谱中,3034 cm^{-1} ,958.30 cm^{-1} 两处的峰已经消失,3323.71 cm^{-1} 处的峰发生红移。提示番茄红素药物与羟丙基β环糊精之间发生了分子间氢键的相互作用。

[0123] 实验例3

[0124] 对实施例1制备得到的番茄红素包合物进行Caco-2细胞单层模型体外吸收评价。

[0125] 挤出物药液的配置:用PH7.4 HBSS缓冲液配制浓度为0.10、0.30、0.50、1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的番茄红素包合物溶液。

[0126] 原料药药液的配置:精密称量适量番茄红素,用丙酮配制成质量浓度为0.10、0.30、0.50以及1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药液,将丙酮用氮气吹干,残留物加相应的HBSS缓冲液配制成相应浓度的药液。

[0127] 取培养21d,紧密连接良好符合转运条件的膜进行试验,试验前用空白的37℃的HBSS缓冲液清洗3遍,将细胞单分子层表面的一些杂质去掉。对于膜AP侧到BL侧的转运:在AP侧加入0.5mL番茄红素药液作为供给液,在BL侧加入1.5mL空白的HBSS缓冲液作为接收液。对于膜BL侧到AP侧的转运:在BL侧加入1.5mL番茄红素药液作为供给液,在AP侧加入0.5mL空白的HBSS缓冲液作为接收液。分别在0.5、1、3、6h吸取接收液100 μL ,同时补充100 μL 等温等体积的空白HBSS缓冲液,对细胞进行处理后测定浓度。

[0128] 根据所测得的数据,计算表观渗透系数 P_{app} ,结果见表1。

$$[0129] \quad P_{app} = \frac{dQ}{dt \cdot A \cdot C_0}$$

[0130] P_{app} 为药物的表观渗透系数,式中 dQ 为药物在 dt 时间内透过的量(μg); A 指膜面积(1.12 cm^2); C_0 为药物在供给室的初始浓度。

[0131] 表1药物在Caco-2细胞转运中的 P_{app}

[0132]

剂型	浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$P_{app}(10^{-5}, \text{cm}/\text{s})$		PDR
		AP-BL	BL-AP	
原料药	0.1	0.509±0.141	0.262±0.0095	0.515
	0.3	0.311±0.082	0.147±0.0073	0.473
	0.5	0.124±0.035	0.081±0.015	0.653
	1	0.093±0.0028	0.054±0.0075	0.580
包合物	0.1	3.019±0.235	2.605±0.196	0.863
	0.3	2.729±0.183	1.574±0.093	0.577
	0.5	1.330±0.089	0.910±0.047	0.686
	1.	0.675±0.016	0.417±0.023	0.617

[0133] 从表1的结果可以看出,包合物得吸收明显优于原料药,一方面是由于包合作用提高了番茄红素的溶解及溶出,加快了药物的释放,另一方面是羟丙基-β-环糊精具有良好的黏膜促渗作用,能够使肠上皮黏膜失去稳定性,调节肠上皮细胞紧密连接,但又不破坏细胞

单层的完整性,增加肠通透性,促进药物的吸收转运;不管是原料药还是包合物,AP侧的吸收均比BL侧好,这有可能是番茄红素的吸收部分是由于膜蛋白介导的转运,SR-BI转运蛋白主要存在于Caco-2的顶端表面(即AP面),因此导致AP侧的吸收优于BL侧。且在实验中发现,低浓度的吸收明显比高浓度好,有可能是高浓度会抑制某个转运蛋白的功能,这与人体内番茄红素的吸收结果类似。PDR的值均小于1,提示番茄红素的转运有可能是被动转运。

[0134] 实验例4

[0135] 对实施例1制备得到的番茄红素包合物在比格犬体内进行生物利用度测定。

[0136] 将4只健康比格犬随机分为2组,采用单剂量双交叉实验设计分别灌胃给予实施例1番茄红素包合物及市售的番茄红素片(参比片剂),应用高效液相色谱法(HPLC)法检测番茄红素在各个时间点的血药浓度,并使用DAS 2.1计算药动学参数。

[0137] 实施例1番茄红素包合物及参比片剂在比格犬体内的药-时曲线数据结果如表2、表3以及图3所示,经DAS 2.1软件用非房室模型进行拟合,所得的主要药动学参数见表4。

[0138] 表2番茄红素包合物血药浓度($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,n=4)

[0139]

t/h	1	2	3	4	\bar{x}	SD
0.5	305.019	269.797	322.758	290.261	296.959	22.459
2	51.551	49.609	45.960	37.680	46.200	6.135
4	23.925	21.694	22.510	25.110	23.310	1.513
6	22.135	16.118	20.197	18.408	19.215	2.565
8	21.609	15.005	19.048	17.620	18.320	2.759
12	17.138	13.704	16.406	14.538	15.446	1.596
14	16.387	12.645	13.566	15.665	14.566	1.752
24	151.554	127.279	160.269	133.879	143.245	15.291
36	160.638	139.967	149.366	131.279	145.312	12.607
48	98.898	77.099	84.578	89.815	87.598	9.164
72	23.305	18.803	20.281	22.334	21.181	2.025

[0140] 表3参比片剂血药浓度($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,n=4)

[0141]

t/h	1	2	3	4	\bar{x}	SD
0.5	64.829	67.521	50.677	60.296	60.831	7.397
2	16.143	19.721	12.564	16.143	16.143	2.922
4	11.381	7.898	9.408	10.898	9.896	1.574
6	8.880	7.936	9.789	7.357	8.490	1.069
8	9.784	13.487	10.685	11.985	11.485	1.611

[0142]

12	11.525	10.051	9.198	7.488	9.565	1.686
14	18.045	16.893	13.442	15.580	15.990	1.975
24	59.076	55.953	52.199	49.076	54.076	4.361
36	42.070	46.739	37.401	42.070	42.070	3.812
48	17.967	19.769	14.875	16.861	17.368	2.049
72	12.667	14.887	10.636	13.797	12.997	1.816

[0143] 表4番茄红素包合物及受试制剂的药动学参数($\bar{x} \pm s$,n=4)

[0144]

参数	参比制剂	受试制剂
t_{\max}/h	0.5 ± 0.12	0.5 ± 0.099
$C_{\max}/\mu g \cdot L^{-1}$	60.83 ± 8.05	296.96 ± 11.54
$t_{1/2}/h$	22.82 ± 1.95	12.76 ± 1.05
$AUC_{0-t}/\mu g \cdot h \cdot L^{-1}$	1853.22 ± 158.8	5801.99 ± 487.5
$CL/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	4.37 ± 0.54	1.61 ± 0.15

[0145] 由表4可知,参比片和实施例1提供的番茄红素包合物的 $t_{1/2}$ 分别为 $(22.82 \pm 1.95) h$, $(12.76 \pm 1.05) h$; t_{\max} 分别为 $(0.5 \pm 0.12) h$, $(0.5 \pm 0.099) h$; C_{\max} 分别为 $(60.83 \pm 8.05) \mu g \cdot L^{-1}$, $(296.96 \pm 11.54) \mu g \cdot L^{-1}$; AUC_{0-t} 分别为 $(1853.22 \pm 158.8) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$, $(5801.99 \pm 487.5) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$ 。自制片剂与参比片剂相比,除了 t_{\max} 无明显差别外,自制片剂的 C_{\max} 以及 AUC_{0-t} 分别是参比片剂的4.88和2.56倍,结果显示,自制番茄红素羟丙基- β -环糊精包合物片生物利用度显著提高。由药时曲线可见,药动学结果不符合房室模型,且药物的吸收出现双峰现象,这可能是由于分布再吸收所引起的。

[0146] 综上所述,本发明实施例1-6提供的番茄红素包合物及其制备方法以及番茄红素包合物片剂,羟丙基- β -环糊精为包合材料,PEG6000 为介导,使用热熔挤出技术制备番茄红素包合物,能够明显提高溶出度及溶解度。制备方法简单,且可规模连续化生产。

[0147] 以上所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。本发明的实施例的详细描述并非旨在限制要求保护的本发明的范围,而是仅仅表示本发明的选定实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

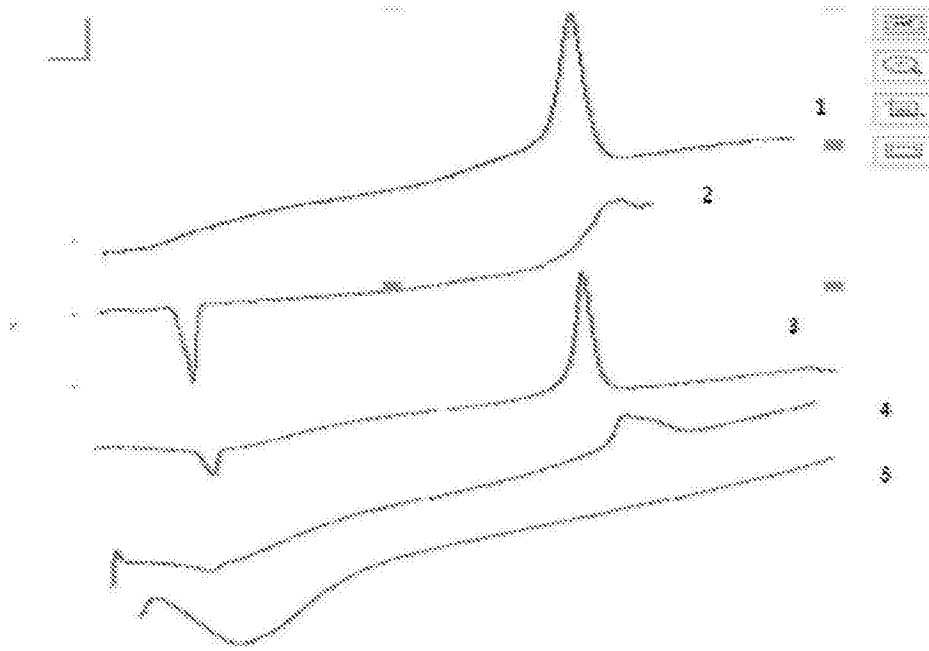


图1

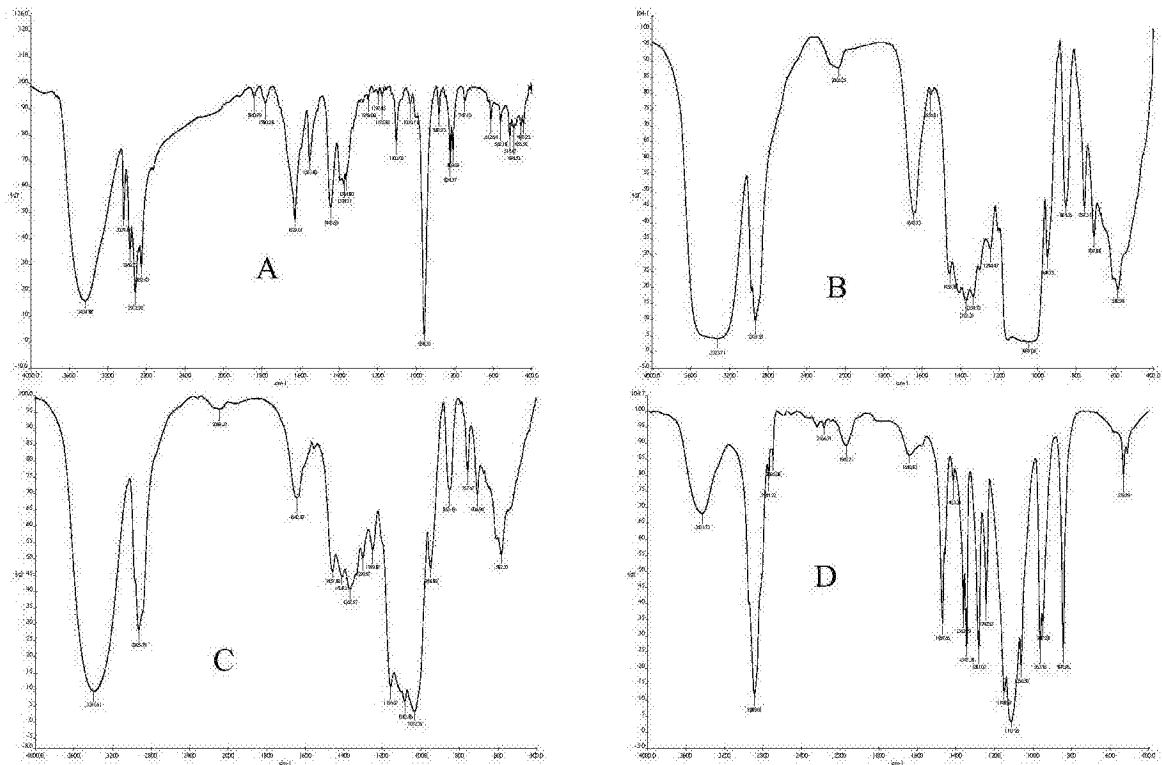


图2

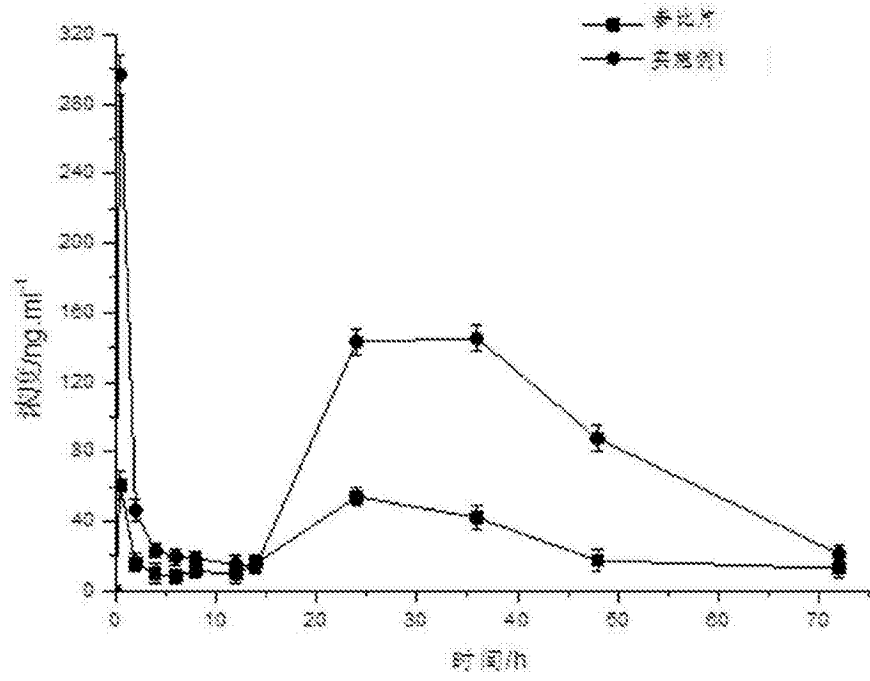


图3