

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/50

A61K 31/105

A61K 35/78

[21] 申请号 200310115331.1

[43] 公开日 2005 年 5 月 25 日

[11] 公开号 CN 1618424A

[22] 申请日 2003.11.19

[21] 申请号 200310115331.1

[71] 申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区大屯路 15 号

共同申请人 北京中科荣纳生物科技有限公司

[72] 发明人 赫荣乔 杨佳荣 赫坚

[74] 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司

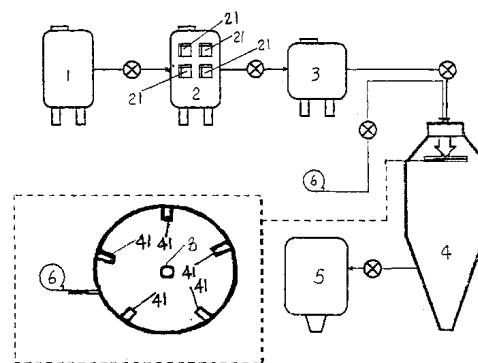
代理人 王凤华

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

[54] 发明名称 单粒子纳米大蒜素微胶囊及其制备方法

[57] 摘要

一种单粒子纳米大蒜素微胶囊，由单粒子大蒜有效成分及包埋在其外的壁材组成，壁材为 N-LOK 变性淀粉或  $\beta$ -CD，有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗。制备步骤：将洗涤净化的大蒜原料置于容器中，再加入浓度为 70-100% 的乙醇、二氯甲烷或水溶剂，放入多维微波环境中进行多维微波诱导萃取，萃取温度 40-50℃，萃取压力 0.06-0.12Mpa，其有效成分被提取到溶剂中；经过滤后送入浓缩罐，进行减压浓缩，得到含大蒜有效成分的混合提取物；冷凝得到有效成分；其浓缩液中加入 N-LOK 变性淀粉或  $\beta$ -CD，低温搅拌制成混合物液，再送入环形纳米射流雾化器中进行雾化干燥，而制得单粒子纳米大蒜素微胶囊并制成粉、片或胶囊剂型；具有提取率高、基本不破坏植物活性成分等优点。



1、一种单粒子纳米大蒜素微胶囊，其特征在于，该单粒子纳米大蒜素微胶囊由单粒子纳米级大蒜素和单粒子纳米级大蒜其它有效成分及包埋在其外的壁材组成，其纳米尺度为  $59 \pm 22\text{nm}$ ，所述的壁材为 N-LOK 变性淀粉或  $\beta$ -CD，所述其它大蒜有效成分包括蒜辣素、阿霍烯、硒和锗。

2、一种权利要求 1 所述单粒子纳米大蒜素微胶囊的制备方法，其步骤如下：

1) 选取新鲜大蒜作为原料，并用蒸馏水进行洗涤净化；

2) 将经洗涤净化后的大蒜原料置于容器中，再加入浓度为 70-100% 的乙醇、二氯甲烷或水溶剂将大蒜原料浸没，放入多维微波环境中进行多维微波诱导萃取，其萃取温度为  $40-50^{\circ}\text{C}$ ，萃取压力为  $0.06-0.12\text{Mpa}$ ，大蒜原料中的有效成分被提取到溶剂中，所述有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗；

3) 提取物溶液经过滤后送入浓缩罐，在  $30-60^{\circ}\text{C}$  下进行减压浓缩，得到含大蒜有效成分的混合提取物浓缩液，该混合提取物浓缩液经冷凝去除溶剂；

4) 在步骤 3 中得到的去除了溶剂的混合提取物浓缩液中加入混合提取物浓缩液总重量 8-12% 的 N-LOK 变性淀粉或  $\beta$ -CD 壁材，低温搅拌制成混合物液，并将得到的混合物液送入环形纳米射流雾化器中进行雾化干燥，其喷雾速度为 700-800 米/秒，混合物液喷射物在雾化的飞行过程中进行干燥，壁材在单粒子纳米级大蒜素和单粒子纳米级大蒜其它有效成分的颗粒表面形成半透膜，从而制得本发明的单粒子纳米大蒜素及大蒜其它有效成分微胶囊；

5) 将步骤 4) 得到的单粒子纳米大蒜素及大蒜其它有效成分微胶囊制成粉、片或胶囊剂型；

步骤 2) 中所述的多维微波诱导萃取是：将装有大蒜原料和溶剂的容器放入在 6-10 个不同方向上安置有微波发生器的微波环境中进行多维微波诱导萃取，其微波总功率为 10-20KW，大蒜原料萃取物在各个维度上受到微波的振荡穿透，导致细胞破壁，其大蒜素及其它有效成分被渗出；

步骤 4) 中所使用的环形纳米射流雾化器，包括位于雾化器内壁且呈圆周分布的 3-6 条与高压气源相连通的高压喷射喷头；所述混合物液的进液管顶端位于呈圆周分布的 3-6 条高压喷射喷头所形成平面的中心，混合物液通过进液管进入所述环形纳米射流雾化器，被高压喷射喷头喷出的高压气流打碎形成纳米级雾滴而由环形纳米射流雾化器出口喷出并被收集。

3、按权利要求 2 所述的单粒子纳米大蒜素微胶囊的制备方法，其特征在于，所述步骤 5) 的制成品采用真空包装。

### 单粒子纳米大蒜素微胶囊及其制备方法

#### 技术领域

本发明是以生物技术加工天然药物的一种制备工艺及相关剂型。

#### 背景技术

纳米技术是二十一世纪的前沿科学，基础及应用研究正在兴起，纳米新材料的应用领域越来越广，主要是利用纳米新材料的表面效应和其他特性，结合相关产品原有的功能和剂型，使其改良和提高，拓展应用范围。目前，市场上尚未见到大蒜素纳米级微胶囊的产品。我们查阅了相关文献 CN1408417A、CN1366837A、CN1111044C、CN1246342A、CN1214209A、CN1365681A、W02003024437 等 7 篇，虽然都有独特的创意，但或者只进行了简单加工，作保健食品或饲料，或者采用了超临界流体萃取、分子蒸馏等加工成本很高的技术手段，并且都没有做出纳米级的大蒜素产品，即本发明所涵盖的工艺及剂型尚无。将大蒜素（复合有效成分）加工成单粒子纳米微胶囊，可以促进大蒜素在体内的吸收、分散和药效的发挥。要实现单粒子纳米大蒜素微胶囊的制备，需要新的设备与工艺的发明。

#### 发明内容

本发明的目的在于提供一种单粒子纳米大蒜素微胶囊制备工艺及相关剂型。有效地提高药物的疗效，并保持其生物活性。

本发明的技术方案如下：

本发明提供的单粒子纳米大蒜素微胶囊，其特征在于，该单粒子纳米大蒜素微胶囊由单粒子纳米级大蒜素和单粒子纳米级大蒜其它有效成分及包埋在其外的壁材组成，其纳米尺度为  $59 \pm 22\text{nm}$ ，所述的壁材为  $\beta$ -CD 或 N-LOK 变性淀粉（ $\beta$ -CD 变性淀粉即  $\beta$ -环糊精，一种酶变淀粉，天津文达稀贵试剂厂可供，执行标准 Q/JSH01-1999；N-LOK 也是一种变性淀粉，《中医药》1999 年 21 卷 11 期有载）所述其它大蒜有效成分包括蒜辣素、阿霍烯、硒和锗。

本发明提供的单粒子纳米大蒜素微胶囊的制备方法，其步骤如下：

- 1) 选取新鲜大蒜作为原料，并用蒸馏水进行洗涤净化；
- 2) 将经洗涤净化后的大蒜原料置于容器中，再加入浓度为 70-100% 的乙醇、二氯甲烷或水溶剂将大蒜原料浸没，放入多维微波环境中进行多维微波诱导萃取，其萃取温度为  $40-50^{\circ}\text{C}$ ，萃取压力为  $0.06-0.12\text{Mpa}$ ，大蒜原料中的

有效成分被提取到溶剂中，所述有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗；

3) 提取物溶液经过滤后送入浓缩罐，在 30—60°C 下进行减压浓缩，得到含大蒜有效成分的混合提取物浓缩液，该混合提取物浓缩液经冷凝去除溶剂；

4) 在步骤 3 中得到的去除了溶剂的混合提取物浓缩液中加入混合提取物浓缩液总重量 8-12% 的 N-LOK 变性淀粉或  $\beta$ -CD 壁材，低温搅拌制成混合物液，并将得到的混合物液送入环形纳米射流雾化器中进行雾化干燥，其喷雾速度为 700-800 米/秒，混合物液喷射物在雾化的飞行过程中进行干燥，壁材在单粒子纳米级大蒜素和单粒子纳米级大蒜其它有效成分的颗粒表面形成半透膜，从而制得本发明的单粒子纳米大蒜素及大蒜其它有效成分微胶囊；

5) 将步骤 4) 得到的单粒子纳米大蒜素及大蒜其它有效成分微胶囊制成粉、片或胶囊剂型；

步骤 2) 中所述的多维微波诱导萃取是：将装有大蒜原料和溶剂的容器放入在 6-10 个不同方向上安置有微波发生器的微波环境中进行多维微波诱导萃取，其微波总功率为 10-20KW，大蒜原料萃取物在各个维度上受到微波的振荡、穿透，导致细胞破壁，其大蒜素及其它有效成分被渗出；

步骤 4) 中所使用的环形纳米射流雾化器，包括位于雾化器内壁且呈圆周分布的 3-6 条与高压气源相连通的高压喷射喷头；所述混合物液的进液管顶端位于呈圆周分布的 3-6 条高压喷射喷头所形成平面的中心，混合物液通过进液管进入所述环形纳米射流雾化器，被高压喷射喷头喷出的高压气流打碎形成纳米级雾滴而由环形纳米射流雾化器出口喷出并被收集。所述步骤 5) 的制成品采用真空包装。

将本发明制得的单粒子纳米大蒜素微胶囊样品用双蒸馏水分散，浓度为 1%，置于碳膜铜网上，载液挥发后，用日立 H-600 透射电子显微镜进行测定，放大倍数为 10 万倍，通过统计学分析结果表明：本发明制备的单粒子纳米大蒜素微胶囊粒径为  $59 \pm 22\text{nm}$ 。

其优点为：

①特有的多维微波萃取，其特点为萃取彻底、保持萃取物的生物活性且萃取速度快；提取时间从传统工艺的 20 多小时缩短为 1 小时，同时有效成分的提取率增加 8~10%。

②独特的环形纳米射流雾化干燥，其特点为喷雾速度快(500-800 米/秒)、喷雾粒径小于 100 纳米。

③常温喷雾干燥，既可保持生物样品的活性，也可根据要求控制微胶囊的形成与构成成分，使产品的微粒化与喷雾干燥同步完成，适用于批量生产的需要。

本发明制备的单粒子纳米大蒜素微胶囊的优点主要是：

1、大蒜所含大蒜辣素、大蒜素等生物活性复合成分，经过纳米技术加工后，具有更加明显的抗炎作用，尤其对上呼吸道和消化道感染、霉菌性角膜炎、隐孢子菌感染的功效大大增强。

2、该大蒜复合提取物能显著降低高血脂症家兔血脂，提示该制成品具有降血脂、抗动脉粥样硬化的作用。

3、大蒜素复合成分能有效地抑制癌细胞活性，使之不能正常生长代谢，最终导致癌细胞死亡，因而具有预防肿瘤和抗癌作用。大蒜液能阻断霉菌使致癌物质硝酸盐还原为亚硝酸盐而防治肿瘤；大蒜中的锗和硒等元素有良好的抑制癌瘤作用；大蒜素还能激活巨嗜细胞的吞噬能力，增强人体免疫功能，有助于排除肝脏内毒素、体内致癌物质及其它有害的化学物，减少癌症发病率，预防癌症的发生。为治癌药物的开发提供了非常重要的发展线索。

4、大蒜素复合物具有抗氧化作用，可以调解超氧化物阴离子的释放，使白血球增多，从而达到抗疲劳和抗衰老作用。

以上功效可以从上海人民出版社出版的《中药大词典（上册）》、北京人民卫生出版社出版的《中药药理与应用》和中国中医药出版社出版的《大蒜》中得知。

本发明解决的难题是：

1、大蒜素、蒜辣素、阿霍烯等有效成分的复合物为挥发性物质，防止其挥发一直是国际国内尚未解决的课题，本发明实现了有效成分的包埋和密封，制成品的生物活性得以长期保存。

2、本发明的制成品为治癌、防癌、抗癌药物的研究提供了方便条件和坚实的基础。

3、药物功效及利用率大幅度提高：单粒子纳米级大蒜微胶囊的相关剂型比起普通大蒜及普通大蒜粉体产品，理化性质和疗效显著提高，由于纳米级粉体的速溶性、渗透性好，尤其是特有的尺寸效应，使比表面能极大增加，更紧密地接触并作用于病灶，更有利于人体的吸收，从而达到药物有效成分的高效利用。

4、由于在制备纳米级粉体过程中，使用乙醇作为溶剂，形成无菌状态，所以该产品属无菌产品。

#### 附图说明

附图1为本发明的工艺流程示意图；

其中：洗涤器 1

多维微波环境 2

浓缩罐 3

环形纳米射流雾化器 4

收集器 5

高压泵 6

高压喷头 41

进液管 8

微波发生器 21

## 具体实施方式

### 实施例 1

图 1 为本发明的制备单粒子纳米大蒜素微胶囊的工艺流程示意图；附图 2 为进液管 8 与环形纳米射流雾化器 4 中的高压喷射喷头之间位置关系的示意图；

本实施例制备单粒子纳米大蒜素微胶囊的步骤为：

1) 选取 400 公斤的新鲜大蒜作为原料放入洗涤容器 1，并用蒸馏水进行洗涤净化；

2) 将经洗涤净化后的大蒜原料置于容器中，再加入浓度为 90%的乙醇（当然，浓度为 70%的乙醇亦可）溶剂将大蒜原料浸没，放入多维微波环境 2 中进行多维微波诱导萃取，其萃取温度为 50°C，萃取压力为 0.12Mpa，大蒜原料中的有效成分被提取到溶剂中，所述有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗；

3) 提取物溶液经过滤后送入浓缩罐 3，在 60°C 下进行减压浓缩，得到含大蒜有效成分的混合提取物浓缩液，该混合提取物浓缩液经冷凝去除溶剂；

4) 在步骤 3 中得到的去除了溶剂的混合提取物浓缩液中加入混合提取物浓缩液总重量 12%N-LOK 变性淀粉作为壁材，低温搅拌制成混合物液，并将得到的混合物液送入环形纳米射流雾化器 4 中进行雾化干燥，其喷雾速度为 800 米/秒，混合物液喷射物在雾化的飞行过程中进行干燥，壁材在大蒜有效成分颗粒表面形成半透膜，从而制得本实施例的单粒子纳米大蒜素（包括大蒜素和其它大蒜有效成分）微胶囊；

5) 将步骤 4) 得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊制成胶囊剂型，并采用真空包装；

步骤 2) 中所述的多维微波诱导萃取是：将装有大蒜原料和溶剂的容器放入 8 个方向上安置有微波发生器 21 的微波环境 1 中进行多维微波诱导萃取，其微波功率为 15KW，大蒜原料萃取物在各个维度上受到微波的振荡、穿透，导致细胞破壁，其有效成分被渗出；

步骤 4) 中所使用的环形纳米射流雾化器，包括位于雾化器内壁且呈圆周分布的 5 条与高压气泵 6 相连通的高压喷射喷头 41；所述混合物液的进液管 8 顶端位于呈圆周分布的 3 条高压喷射喷头 41 所形成平面的中心，混合物液通过进液管 8 进入所述环形纳米射流雾化器 4，被高压喷射喷头 41 喷出的高压气流打碎形成纳米级雾滴而由环形纳米射流雾化器出口喷出，并被收集到收集器 5 中。经检测本实施例得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊的粒径为  $53 \pm 16\text{nm}$ 。

## 实施例 2

本实施例 2 的制备单粒子纳米大蒜素微胶囊的步骤为：

1) 选取 700 公斤的新鲜大蒜作为原料放入洗涤器 1，并用蒸馏水进行洗涤净化；

2) 将经洗涤净化后的大蒜原料置于容器中，再加入浓度为 100%的二氯甲烷，其加入量以将大蒜原料浸没为限，放入多维微波环境 2 中进行多维微波诱导萃取，其萃取温度为 40°C，萃取压力为 0.06Mpa，大蒜原料中的有效成分被提取到溶剂中，所述有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗；

3) 提取物溶液经过滤后送入浓缩罐 3，在 50°C 下进行减压浓缩，得到含大蒜有效成分的混合提取物浓缩液，该混合提取物浓缩液经冷凝去除溶剂；

4) 在步骤 3 中得到的去除了溶剂的混合提取物浓缩液中加入混合提取物浓缩液总重量 10%  $\beta$ -CD 壁材，低温搅拌制成混合物液，并将得到的混合物液送入环形纳米射流雾化器 4 中进行雾化干燥，其喷雾速度为 700 米/秒，混合物液喷射物在雾化的飞行过程中进行干燥，壁材在大蒜有效成分颗粒表面形成半透膜，从而制得本实施例的单粒子纳米大蒜素微胶囊；

5) 将步骤 4) 得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊制成胶囊剂型，并采用真空包装；

步骤 2) 中所述的多维微波诱导萃取是：将装有大蒜原料和溶剂的容器放入 10 个方向上安置有微波发生器 21-30 的微波环境 1 中进行多维微波诱导萃取，其微波功率为 20KW，大蒜原料萃取物在各个维度上受到微波的振荡、穿透，导致细胞破壁，其有效成分被渗出；

步骤 4) 中所使用的环形纳米射流雾化器，包括位于雾化器内壁呈圆周分布的 6 条与高压气泵 6 相连通的高压喷射喷头 41；所述混合物液的进液管 8 顶端位于呈圆周分布的 6 条高压喷射喷头 41 所形成平面的中心，混合物液通过进液管 8 进入所述环形纳米射流雾化器 4，被高压喷射喷头 41 喷出的高压气流打碎形成纳米级雾滴而由环形纳米射流雾化器出口喷出，并被收集到收集器 5 中。经检测本实施例得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊的粒径约为  $55 \pm 17 \text{nm}$

## 实施例 3

本实施例 3 制备单粒子纳米大蒜素微胶囊的步骤为：

1) 选取 700 公斤的新鲜大蒜作为原料放入洗涤器 1，并用蒸馏水进行洗涤净化；

2) 将经洗涤净化后的大蒜原料置于容器中，再加入蒸馏水，水量已淹没原料为限，放入多维微波环境 2 中进行多维微波诱导萃取，其萃取温度为 45°C，萃取压力为 0.10Mpa，大蒜原料中的有效成分被提取到溶剂中，所述有效成分包括大蒜素、蒜辣素、阿霍烯、硒和锗；

3) 提取物溶液经过滤后送入浓缩罐 3, 在 30°C 下进行减压浓缩, 得到含大蒜有效成分的混合提取物浓缩液, 该混合提取物浓缩液经冷凝去除溶剂;

4) 在步骤 3 中得到的去除了溶剂的混合提取物浓缩液中加入混合提取物浓缩液总重量 8%N-LOK 变性淀粉壁材, 低温搅拌制成混合物液, 并将得到的混合物液送入环形纳米射流雾化器 4 中进行雾化干燥, 其喷雾速度为 750 米/秒, 混合物液喷射物在雾化的飞行过程中进行干燥, 壁材在大蒜大蒜有效成分颗粒表面形成半透膜, 从而制得本实施例的单粒子纳米大蒜素微胶囊;

5) 将步骤 4) 得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊制成片剂, 并采用真空包装;

步骤 2) 中所述的多维微波诱导萃取是: 将装有大蒜原料和溶剂的容器放入 6 个方向上安置有微波发生器 21 的微波环境 1 中进行多维微波诱导萃取, 其微波功率为 10KW, 大蒜原料萃取物在各个维度上受到微波的振荡、穿透, 导致细胞破壁, 其有效成分被渗出;

步骤 4) 中所使用的环形纳米射流雾化器, 包括位于雾化器内壁且呈圆周分布的 3 条与高压气泵 6 相连通的高压喷射喷头 41; 所述混合物液的进液管 8 顶端位于呈圆周分布的 3 条高压喷射喷头 41 所形成平面的中心, 混合物液通过进液管 8 进入所述环形纳米射流雾化器 4, 被高压喷射喷头 41 喷出的高压气流打碎形成纳米级雾滴而由环形纳米射流雾化器出口喷出, 并被收集到收集器 5 中。经检测本实施例得到的单粒子纳米大蒜素微胶囊的粒径约为  $57 \pm 22\text{nm}$ 。



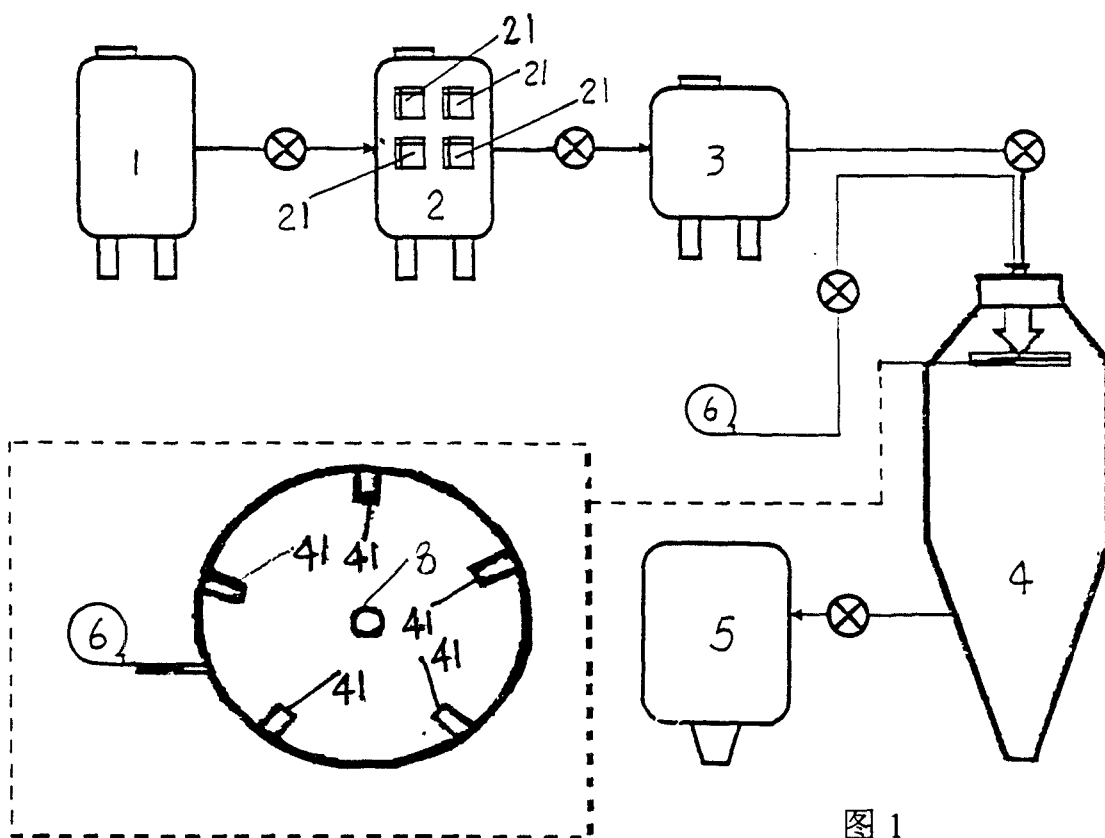


图 1