



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103169657 A

(43) 申请公布日 2013.06.26

(21) 申请号 201310071542.3

(22) 申请日 2013.03.06

(71) 申请人 华中科技大学

地址 430074 湖北省武汉市洪山区珞喻路
1037 号

(72) 发明人 万江陵 周辉 刘卫 杨祥良
徐辉碧

(74) 专利代理机构 华中科技大学专利中心
42201

代理人 曹葆青

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/48(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

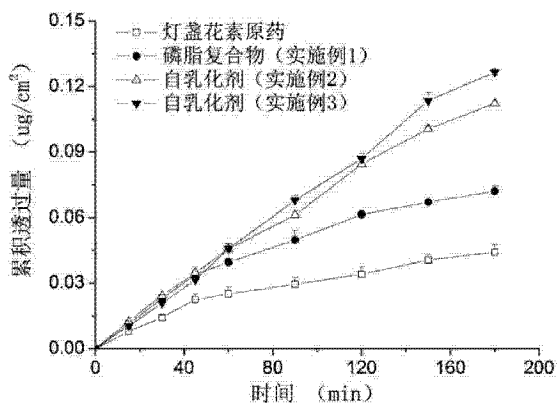
权利要求书2页 说明书19页 附图6页

(54) 发明名称

一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂及其
制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂及其制备方法和用途。以质量百分比计,各组分含量为:灯盏花素0.1~16%,磷脂0.1~32%,油相20~70%,表面活性剂10~50%,助表面活性剂0~40%。将难溶性药物灯盏花素首先制备为磷脂复合物,以灯盏花素磷脂复合物作为中间载体,进一步制备含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂。磷脂复合物可有效解决灯盏花素脂溶性差的难题,并显著提高自乳化制剂的载药量;自乳化剂能够增加灯盏花素的溶出度,促进灯盏花素穿透上皮细胞,并在一定程度上促成药物的淋巴转运,减少药物的肝脏首过代谢,提高灯盏花素的口服生物利用度。大鼠口服给药试验表明,本发明可显著改善灯盏花素吸收,提高灯盏花素口服生物利用度。



1. 一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,以质量百分比计,各组分含量为:灯盏花素 0.1 ~ 16%,磷脂 0.1 ~ 32%,油相 20 ~ 70%,表面活性剂 10 ~ 50%,余量为助表面活性剂;各组分优选的含量为:灯盏花素 1 ~ 12%,磷脂 2 ~ 24%,油相 40 ~ 60%,表面活性剂 20 ~ 40%,余量为助表面活性剂。

2. 根据权利要求 1 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述灯盏花素磷脂复合物中灯盏花素和磷脂的质量比为 1 : 0.5 ~ 1 : 5,其中优选的质量比为 1 : 1 ~ 1 : 3。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述灯盏花素磷脂复合物中磷脂为包括大豆磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化大豆磷脂、氢化蛋黄卵磷脂中的一种或任几种,其中优选为大豆磷脂。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述油相包括大豆油、杏仁油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、花生油、橄榄油、油菜籽油、棕榈油、氢化玉米油、油酸、亚油酸、油酸乙酯、油酸聚乙二醇甘油酯、单油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、丙二醇二辛酸 / 癸酸酯和辛酸癸酸甘油酯中的任一种或任几种的混合物。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述油相为油酸乙酯,或单亚油酸甘油酯与辛酸癸酸甘油酯的混合物,混合物的质量比优选为 1 : 0.5 ~ 1 : 2。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述表面活性剂包括聚山梨醇酯 20/60/80、聚乙二醇 800/1000/1500/2000、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯和椰子油聚乙二醇甘油酯中的任一种或任几种的混合物,其中,优选聚氧乙烯氢化蓖麻油。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述助表面活性剂包括丙二醇、聚乙二醇 200/400/600、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、乙二醇单乙基醚或聚甘油脂肪酸酯中的任一种或任几种的混合物,其中,优选丙二醇或者乙二醇单乙基醚。

8. 一种权利要求 1 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂的制备方法,该方法包括下述步骤:

(1) 称取处方量的灯盏花素和磷脂,加入有机溶剂分散药物,所述有机溶剂可选乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮中的一种或数种,优选四氢呋喃、甲醇和乙醇;调整溶液中药物浓度处于 2 ~ 20mg/mL,优选 5 ~ 10mg/mL;于 40 ~ 60°C 水浴中加热回流 0.5 ~ 3h,旋转蒸发除去有机溶剂,得到灯盏花素磷脂复合物;(2) 取适量灯盏花素磷脂复合物加入处方量的油相中,30 ~ 80°C 水浴搅拌 0.5 ~ 5h,再加入处方量的表面活性剂和助表面活性剂,继续搅拌直至完全均匀,即得。

9. 根据权利要求 8 所述制备方法,其特征在于,

上述制备方法得到的是含灯盏花素磷脂复合物的液态自乳化剂,该自乳化剂水分散后粒径为 30 ~ 1000nm;或者添加固化剂进一步制备为固态自乳化剂,固态自乳化剂水分散后粒径为 50 ~ 1300nm

所述固化剂包括水溶性糖类、淀粉及改性淀粉、纤维素及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮和泊洛沙姆中的任一种或任几种;其中优选 50cp ~ 400cp 的羟丙甲基纤维素 (HPMC);

所述固态自乳化剂,液态自乳化剂与固化剂的质量比为 1 : 0.1 ~ 1 : 5,优选 1 : 0.5 ~ 1 : 2。

10. 根据权利要求 1 所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,其特征在于,所述液态自乳化制剂能够直接灌装成软胶囊应用;所述固态自乳化剂能够进一步制成散剂、颗粒剂、微丸、片剂的应用;所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂临床上能够用于治疗高血压、心肌缺血损伤、脑血栓等心脑血管疾病。

一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,涉及一种以灯盏花素磷脂复合物为中间载体的自乳化剂及其制备方法和用途,该自乳化剂可显著改善灯盏花素口服吸收,提高灯盏花素口服生物利用度。

背景技术

[0002] 灯盏花素是从菊科植物灯盏细辛中提取的黄酮类物质,英文名 Breviscapine 或 Erigeron Breviscapus,主要有效成分是灯盏乙素(化学结构式见图1),其含量占总黄酮的95%以上。灯盏花素对于脑梗死、闭塞性动脉硬化、心肌梗死等心脑血管疾病具有显著疗效。但是,灯盏花素口服吸收非常差,比格犬口服绝对生物利用度仅为0.4%,综合文献报道分析,可能的原因包括水溶性差,亲脂性弱,易被胃酸、肠道厌氧菌、肝药酶等降解,体内转化复杂,以及膜转运蛋白对药物的外排等。此外,灯盏花素临床上需大剂量多次给药,存在血药浓度“峰谷”波动现象,疗效不够稳定。

[0003] 中国专利文献(CN1593449A)公开了“一种灯盏花素自乳化软胶囊及其制备方法”,但是,由于灯盏花素脂溶性差,限制了自乳化制剂的载药量,因此,该自乳化制剂无法满足高剂量给药,同时,其稳定性有待提高。中国专利文献(CN101862306A)公开了一种“新型难溶性药物口服固体自乳化制剂及其制备方法”,在药物自乳化体系中加入促过饱和物质,可在一定程度上提高自乳化剂的载药量。但是,促过饱和物质是在药物分散之后发挥作用,增溶能力有限,难以根本解决灯盏花素脂溶性差的问题。另外,依靠促过饱和技术制备的自乳化剂很可能面临着重分散后药物再析出的问题。

[0004] 因此,有必要研究开发新型给药系统改善灯盏花素的脂溶性,提高制剂中灯盏花素的载药量;同时,克服目前灯盏花素制剂口服吸收差的难题,有效提高灯盏花素口服生物利用度,延长药物有效作用时间,提高药物疗效。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂及其制备方法和用途,自乳化剂能够增加灯盏花素的溶出度,促进灯盏花素穿透上皮细胞,并在一定程度上促成药物的淋巴转运,减少药物的肝脏首过代谢,从而提高灯盏花素的口服生物利用度。

[0006] 本发明提供的一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂,以质量百分比计,各组分含量为:灯盏花素0.1~16%,磷脂0.1~32%,油相20~70%,表面活性剂10~50%,余量为助表面活性剂;各组分优选的含量为:灯盏花素1~12%,磷脂2~24%,油相40~60%,表面活性剂20~40%,余量为助表面活性剂。

[0007] 上述的含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂的制备方法,该方法包括下述步骤:

[0008] (1) 称取处方量的灯盏花素和磷脂,加入有机溶剂分散药物,所述有机溶剂可选乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮

中的一种或数种,优选四氢呋喃、甲醇和乙醇;调整溶液中药物浓度处于 2 ~ 20mg/mL,优选 5 ~ 10mg/mL;于 40 ~ 60℃水浴中加热回流 0.5 ~ 3h,旋转蒸发除去有机溶剂,得到灯盏花素磷脂复合物;(2)取适量灯盏花素磷脂复合物加入处方量的油相中,30 ~ 80℃水浴搅拌 0.5 ~ 5h,再加入处方量的表面活性剂和助表面活性剂,继续搅拌直至完全均匀,即得。

[0009] 上述液态自乳化制剂能够直接灌装成软胶囊应用;所述固态自乳化剂能够进一步制成散剂、颗粒剂、微丸、片剂的应用;所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂临床上能够用于治疗高血压、心肌缺血损伤、脑血栓等心脑血管疾病。

[0010] 本发明针对灯盏花素脂溶性差、口服生物利用度低等问题,创造性地提供了一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂技术方案,本发明将难溶性药物灯盏花素首先制备为磷脂复合物,以灯盏花素磷脂复合物作为中间载体,进一步制备含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂。磷脂复合物可有效解决灯盏花素脂溶性差的难题,并显著提高自乳化制剂的载药量。与现有技术比较,显示出以下技术进步:

[0011] (1) 利用磷脂复合物技术有效解决了灯盏花素脂溶性差的问题,同时提高了灯盏花素在自乳化剂中的载药量。

[0012] (2) 利用自乳化制剂技术,增加灯盏花素的溶出度,同时,自乳化剂中的特殊辅料可在一定程度上抑制膜转运蛋白对药物的外排,促进药物透膜吸收,并在一定程度上促成药物淋巴转运,减少药物的肝脏首过代谢,从而有效提高灯盏花素的口服生物利用度。

[0013] (3) 本发明方案提供的固态自乳化剂具有良好的缓释性能,可以延长药物的肠道滞留时间,有利于提高药物口服吸收。

[0014] (4) 本发明提供的技术方案制备工艺简单,条件温和,适于工业化生产,具有很好的开发应用前景。

[0015] 另外,本发明在研究过程中发现,灯盏乙素的降解产物灯盏乙素苷元与灯盏乙素的理化性质相近,可能面临同样的临床用药问题,虽然灯盏乙素苷元至今尚未获批临床使用,但具有较大的开发前景。

附图说明

[0016] 图 1 是灯盏乙素化学结构式。

[0017] 图 2(a)、(b)、(c)、(d) 分别是灯盏花素原药、大豆磷脂、灯盏花素和大豆磷脂的物理混合以及实施例 1 所得灯盏花素磷脂复合物的 X 射线衍射图。

[0018] 图 3 是实施例 2 所得液态自乳化剂水分散后的透射电镜图。

[0019] 图 4 是灯盏花素原药、实施例 1 所得磷脂复合物、实施例 2 和实施例 3 所得液态自乳化剂的药物溶出曲线。

[0020] 图 5 是实施例 2、实施例 3 所得液态自乳化剂和实施例 18、实施例 19 所得固态自乳化剂的药物溶出曲线。

[0021] 图 6 是灯盏花素原药、实施例 1 所得磷脂复合物、实施例 2 和实施例 3 所得自乳化剂的药物外翻肠囊吸收曲线。

[0022] 图 7(a)、(b)、(c)、(d) 是灯盏花素原药、实施例 1 所得磷脂复合物、实施例 2 和实施例 3 所得自乳化剂的大鼠灌胃后药时曲线。

[0023] 图 8(a)、(b)、(c)、(d) 是实施例 2、实施例 3 所得的液态自乳化剂和实施例 18、实

施例 19 所得的固态自乳化剂的药时曲线比较。

具体实施方式

[0024] 本发明提供的技术方案是：一种含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂，以质量百分比计，各组分含量为：灯盏花素 0.1 ~ 16%，磷脂 0.1 ~ 32%，油相 20 ~ 70%，表面活性剂 10 ~ 50%，余量为助表面活性剂，本发明中，助表面活性剂的含量可以为 0。

[0025] 作为本发明的更佳方案，上述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂各组分质量百分比含量为：灯盏花素 1 ~ 12%，磷脂 2 ~ 24%，油相 40 ~ 60%，表面活性剂 20 ~ 40%，余量为助表面活性剂。

[0026] 本发明所述灯盏花素磷脂复合物，其特征在于所用磷脂为以下的一种或几种：大豆磷脂、蛋黄卵磷脂、氢化大豆磷脂、氢化蛋黄卵磷脂。其中，优选大豆磷脂。

[0027] 本发明所述灯盏花素磷脂复合物，其特征在于灯盏花素和磷脂的质量比为 1 : 0.5 ~ 1 : 5，优选 1 : 1 ~ 1 : 3。

[0028] 本发明所述油相包括大豆油、杏仁油、蓖麻油、玉米油、芝麻油、花生油、橄榄油、油菜籽油、棕榈油、氢化玉米油、油酸、亚油酸、油酸乙酯、油酸聚乙二醇甘油酯（如 Labrafil™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、单油酸甘油酯（如 Peceol™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、单亚油酸甘油酯（如 Maisine™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、丙二醇二辛酸 / 癸酸酯（如 Labrafac™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、辛酸癸酸甘油酯（如 Labrafac™ 系列，法国 Gattefosse 公司）或上述的混合物。其中优选油酸乙酯，或单亚油酸甘油酯与辛酸癸酸甘油酯的混合物，混合物的配比优选 1 : 1 ~ 1 : 2。

[0029] 本发明所述表面活性剂包括聚山梨醇酯 20/60/80、聚乙二醇 800/1000/1500/2000、聚氧乙烯蓖麻油（如 Cremophor EL 系列，德国 BASF 公司）、聚氧乙烯氢化蓖麻油（如 Cremophor RH 系列，德国 BASF 公司）、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯（如 Labrasol™ 系列，法国 Gattefosse 公司）或上述的混合物。其中优选聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0030] 本发明所述助表面活性剂包括丙二醇、聚乙二醇 200/400/600、丙二醇单辛酸酯（如 Capryol™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、丙二醇单月桂酸酯（如 Lauroglycol™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、乙二醇单乙基醚（如 Transcutol™ 系列，法国 Gattefosse 公司）、聚甘油脂肪酸酯（如 Plurol Oleique，法国 Gattefosse 公司）或上述的混合物。其中，优选丙二醇或者乙二醇单乙基醚。

[0031] 本发明提供的含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂的制备方法为：

[0032] (1) 称取处方量的灯盏花素和磷脂，加入有机溶剂分散药物，所述有机溶剂可选乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷、环己烷、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮中的一种或数种，优选四氢呋喃、甲醇和乙醇；调整溶液中药物浓度处于 2 ~ 20mg/mL，优选 5 ~ 10mg/mL；于 40 ~ 60℃ 水浴中加热回流 0.5 ~ 3h，旋转蒸发除去有机溶剂，得到灯盏花素磷脂复合物；(2) 取适量灯盏花素磷脂复合物加入处方量的油相中，30 ~ 80℃ 水浴搅拌 0.5 ~ 5h，再加入处方量的表面活性剂和助表面活性剂，继续搅拌直至完全均匀，即得。

[0033] 上述制备方法得到的是含灯盏花素磷脂复合物的液态自乳化剂，该自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 水分散后粒径为 30 ~ 1000nm。也可以添加固化剂进一步制备为固态自乳化剂，固态自乳化剂按 1 : 100 (w/w) 水分散后粒径为 50 ~ 1300nm。

[0034] 所述固态自乳化剂,其特征就在于所用固化剂包括水溶性糖类、淀粉及改性淀粉、纤维素及其衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆等。其中优选低粘度规格(50cp ~ 400cp)的羟丙甲基纤维素(HPMC)。

[0035] 所述固态自乳化剂,液态自乳化剂与固化剂的质量比为1 : 0.5 ~ 1 : 5,优选1 : 0.5 ~ 1 : 2。

[0036] 所述固态自乳化剂,固化工艺包括:直接吸附、挤出滚圆、喷雾干燥、流化床干燥/制粒、冷冻干燥等。

[0037] 本发明所涉及的液态自乳化剂中,各组分在体系中的质量百分含量在上述范围内才能达到本发明所述技术效果,否则在乳化后,自乳化剂的稳定性差,药物因析出沉淀而丧失自乳化剂的所有优势。

[0038] 所述液态自乳化剂可直接灌装成软胶囊应用,所述固态自乳化剂可进一步制成散剂、颗粒剂、微丸、片剂等应用。

[0039] 本发明所述含灯盏花素磷脂复合物的自乳化剂临床上可用于治疗高血压、心肌缺血损伤、脑血栓等心脑血管疾病。

[0040] 下面结合实例对本发明的具体实施方式作进一步说明。在此需要说明的是,对于这些实施方式的说明用于帮助理解本发明,但并不构成对本发明的限定。此外,下面所描述的本发明各个实施方式中所涉及到的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互组合。

[0041] 下述各实施例中处方组成中的配比均是指质量百分比。

[0042] 实施例 1

[0043] (1) 处方组成:

[0044]

灯盏花素	2%
------	----

[0045]

大豆磷脂	4%
------	----

油酸乙酯	60%
------	-----

聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
----------------------------	-----

乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	14%
-------------------------	-----

[0046] (2) 制备工艺:

[0047] 磷脂复合物的制备:称取灯盏花素原药 20g,大豆磷脂 40g,共溶于 2.0L 无水乙醇中,60℃水浴分批加热回流 2.0h,60℃水浴分批旋转蒸发去除乙醇,得磷脂复合物,置于真空干燥箱中干燥 12h,密封储存备用。

[0048] 自乳化剂的制备:按上述处方比例称取磷脂复合物和其他自乳化组分,30℃水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0049] (3) 磷脂复合物溶解度测试

[0050] 取适量备选的油相、表面活性剂和助表面活性剂,分别加入过量的磷脂复合物或灯盏花素原药,涡旋振荡 30min,40℃摇床平衡 48h 以充分溶解,于 8000rpm 下离心 10min,取上清溶液用甲醇稀释适当倍数,紫外分光光度法测定灯盏花素浓度。所得的磷脂复合物与灯盏花素原药在各种油相、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度见表 1,结果表明,制

成磷脂复合物后,灯盏花素在各组分中的溶解度均有了不同程度的提高。

[0051] 表 1 磷脂复合物和灯盏花素原药在各种油、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度(单位: $\mu\text{g/g}$)。

[0052] (4) 磷脂复合物的 X 射线衍射分析:

[0053] 采用 X 射线粉末衍射仪 (D8advance, 德国 Bruker 公司) 探测磷脂复合物中药物物理形态。测试条件为:室温下,调整电压 40kV,电流 40mA,控制 2θ 角扫描范围 $5^\circ \sim 65^\circ$,步长 0.02° 。图 2 是采用 X 射线粉末衍射仪 (D8advance, 德国 Bruker 公司) 测试,测试条件为:室温下,调整电压 40kV,电流 40mA,控制 2θ 角扫描范围 $5^\circ \sim 65^\circ$,步长 0.02° 。测试结果表明:磷脂复合物与大豆磷脂基本一致,不存在灯盏花素原药晶体的特征峰;结合物理混合的图谱分析,磷脂复合的灯盏花素可能是以无定型存在。

[0054] (5) 自乳化剂的表征:

[0055] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散,采用激光粒度仪 (Zetasizer/Nano ZS90, Malvern 公司) 测得粒径为 $759 \pm 21.6\text{nm}$, PDI 为 0.391 ± 0.014 , Zeta 电位为 $-21.2 \pm 1.1\text{mV}$ 。

[0056] 实施例 2

[0057] (1) 处方组成:

[0058]

灯盏花素	4%
大豆磷脂	8%
油酸乙酯	40%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor RH40)	40%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	8%

[0059] (2) 制备工艺:

[0060] 磷脂复合物为实施例 1 所得。

[0061] 按上述处方比例称取磷脂复合物和其他自乳化组分, 40°C 水浴磁力搅拌 1.5h 得液态自乳化剂。

[0062] (3) 相关表征:

[0063] 上述液态自乳化剂粒径为 $287.4 \pm 26.3\text{nm}$, PDI 为 0.301 ± 0.019 , Zeta 电位为 $-28.3 \pm 1.4\text{mV}$ 。其 TEM 观察结果如图 3 所示,其中,稀释倍数 1 : 400 (v/v), TEM 设备 (H-7000FA, 日本 Hitachi 公司)。

[0064] 实施例 3

[0065] (1) 处方组成:

[0066]

灯盏花素	8%
大豆磷脂	16%
油酸乙酯	40%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%

[0067]

乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	16%
-------------------------	-----

[0068] (2) 制备工艺:

[0069] 磷脂复合物为实施例 1 所得。

[0070] 按处方组成称取各组分,先用油酸乙酯预分散磷脂复合物,再加 Cremophor RH40 和 Transcutol™ HP,50℃水浴磁力搅拌 2.5h 得均匀的液态自乳化体系。

[0071] (3) 相关表征:

[0072] 上述液态自乳化剂粒径为 $123.7 \pm 14.3\text{nm}$, PDI 为 0.221 ± 0.015 , Zeta 电位为 $-39.3 \pm 5.4\text{mV}$ 。

[0073] 实施例 4

[0074] (1) 处方组成:

[0075]

灯盏花素	12%
氢化大豆磷脂	24%
油酸	20%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)	20%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	24%

[0076] (2) 制备工艺:

[0077] 磷脂复合物的制备:称取灯盏花素原药 1g,氢化大豆磷脂 2g,共溶于 100mL 丙酮中,60℃水浴分批加热回流 2.0h,60℃水浴分批旋转蒸发去除丙酮,得磷脂复合物,置于真空干燥箱中干燥 12h,密封储存备用。

[0078] 自乳化剂的制备:按上述处方组成称取各组分,先用油酸预分散磷脂复合物,再加 Cremophor EL 和 Transcutol HP,60℃水浴磁力搅拌 3.5h 得液态自乳化剂。

[0079] (3) 相关表征:

[0080] 上述液态自乳化剂粒径为 $112.3 \pm 12.2\text{nm}$, PDI 为 0.278 ± 0.013 , Zeta 电位为 $-33.1 \pm 7.4\text{mV}$ 。

[0081] 实施例 5

[0082] (1) 处方组成:

[0083]

灯盏花素	16%
氢化大豆磷脂	32%
玉米油	20%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	12%

[0084] (2) 制备工艺：

[0085] 磷脂复合物为实施例 4 所得。

[0086] 按上述处方组成称取各组分，先加入玉米油和 Transcutol HP 润湿磷脂复合物，再加 Cremophor RH40，80℃ 水浴磁力搅拌 5h 得液态自乳化剂。(3) 相关表征：

[0087] 上述液态自乳化剂粒径为 $109.3 \pm 9.2 \text{ nm}$ ，PDI 为 0.315 ± 0.033 ，Zeta 电位为 $-41.2 \pm 7.4 \text{ mV}$ 。

[0088] 实施例 6

[0089] (1) 处方组成：

[0090]

灯盏花素	1%
大豆磷脂	1%
蛋黄卵磷脂	1%
单亚油酸甘油酯 (Maisine TM 35-1)	20%
辛酸癸酸甘油酯 (Labrafac TM Lipophilies WL 1349)	20%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	30%
丙二醇	27%

[0091] (2) 制备工艺：

[0092] 磷脂复合物的制备：称取灯盏花素原药 5.0g，大豆磷脂 5.0g，蛋黄卵磷脂 5.0g，共溶于 250mL 四氢呋喃中，40℃ 水浴加热回流 2.0h，40℃ 水浴旋转蒸发去除四氢呋喃，所得的磷脂复合物置于真空干燥箱 12h，收集产物，密封储存备用。

[0093] 自乳化剂的制备：按上述处方称取磷脂复合物和其他自乳化组分，30℃ 水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0094] (3) 相关表征：

[0095] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散，采用激光粒度仪 (Zetasizer/Nano ZS90, Malvern 公司) 测得粒径为 $34.4 \pm 1.3 \text{ nm}$ ，PDI 为 0.212 ± 0.014 ，Zeta 电位为 $-5.8 \pm 0.4 \text{ mV}$ 。

[0096] 实施例 7

[0097] (1) 处方组成：

[0098]

灯盏花素	2%
蛋黄卵磷脂	4%
橄榄油	20%
辛酸癸酸甘油酯 (Labrafac™ Lipophilies WL 1349)	10%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	50%
丙二醇	14%

[0099] (2) 制备工艺：

[0100] 磷脂复合物的制备：称取灯盏花素原药 5.0g, 蛋黄卵磷脂 10.0g, 共溶于 500mL 四氢呋喃 / 甲醇 (按 1 : 1 体积混合) 中, 40℃ 水浴加热回流 2.0h, 40℃ 水浴旋转蒸发去除有机溶剂, 所得的磷脂复合物置于真空干燥箱 12h, 收集产物, 密封储存备用。

[0101] 自乳化剂的制备：按处方组成称取各组分, 40℃ 水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0102] (3) 相关表征：

[0103] 测得粒径为 438.4 ± 15.2 nm, PDI 为 0.321 ± 0.016 , Zeta 电位为 -23.3 ± 2.4 mV。

[0104] 实施例 8

[0105] (1) 处方组成：

[0106]

灯盏花素	4%
蛋黄卵磷脂	8%
棕榈油	13%
油酸聚乙二醇甘油酯 (Labrafil M 1944CS)	26%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	40%
聚乙二醇 (PEG200)	9%

[0107] (2) 制备工艺：

[0108] 磷脂复合物为实施例 7 所得。

[0109] 按处方组成称取各组分, 40℃ 水浴磁力搅拌 1.5h 得液态自乳化剂。

[0110] (3) 相关表征：

[0111] 测得粒径为 383.4 ± 11.4 nm, PDI 为 0.296 ± 0.022 , Zeta 电位为 -28.7 ± 2.1 mV。

[0112] 实施例 9

[0113] (1) 处方组成：

[0114]

灯盏花素	8%
蛋黄卵磷脂	4%
杏仁油	20%
杏仁油油酸聚乙二醇 (Labrafil™ M2125CS)	30%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
聚乙二醇 (PEG400)	18%

[0115] (2) 制备工艺：

[0116] 按照上述处方比例，称取灯盏花素原药 1.6g，蛋黄卵磷脂 0.8g，共溶于 200mL 甲醇中，40℃水浴加热回流 2.0h，40℃水浴旋转蒸发去除甲醇，所得磷脂复合物置于真空干燥箱 12h，取出密封储存待用。

[0117] 按处方组成称取上述磷脂复合物以及自乳化剂各组分，40℃水浴磁力搅拌 1.5h 得液态自乳化剂。

[0118] (3) 相关表征：

[0119] 测得粒径为 534.4 ± 17.4 nm，PDI 为 0.354 ± 0.027 ，Zeta 电位为 -11.7 ± 1.3 mV。

[0120] 实施例 10

[0121] (1) 处方组成：

[0122]

灯盏花素	8%
蛋黄卵磷脂	16%
亚油酸	20%
辛酸癸酸甘油酯 (Labrafac™ Lipophilies WL 1349)	20%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
丙二醇	16%

[0123] (2) 制备工艺：

[0124] 磷脂复合物为实施例 7 所得。

[0125] 按处方组成称取各组分，60℃水浴磁力搅拌 2.5h 得液态自乳化剂。

[0126] (3) 相关表征：

[0127] 测得粒径为 267.4 ± 13.8 nm，PDI 为 0.214 ± 0.024 ，Zeta 电位为 -35.8 ± 4.3 mV。

[0128] 实施例 11

[0129] (1) 处方组成：

[0130]

灯盏花素	0.1%
氢化蛋黄卵磷脂	0.1%
油酸	70%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)	29.8%

[0131] (2) 制备工艺：

[0132] 称取灯盏花素原药和氢化蛋黄卵磷脂各 0.1g, 溶于 50mL 三氯甲烷中, 40℃水浴加热回流 3h, 40℃水浴旋转蒸发去除三氯甲烷, 即得磷脂复合物, 真空干燥 12h, 密封储存待用。

[0133] 按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分, 30℃水浴下磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0134] (3) 相关表征：

[0135] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散, 采用激光粒度仪 (Zetasizer/Nano ZS90, Malvern 公司) 测得粒径为 $986.4 \pm 29.3\text{nm}$, PDI 为 0.487 ± 0.034 , Zeta 电位为 $-15.8 \pm 1.4\text{mV}$ 。

[0136] 实施例 12

[0137] (1) 处方组成：

[0138]

灯盏花素	2%
大豆磷脂	4%
氢化大豆磷脂	4%
丙二醇二辛酸/癸酸酯 (Labrafac TM)	20%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)	30%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)	20%
丙二醇单辛酸酯 (Capryol)	20%

[0139] (2) 制备工艺：

[0140] 磷脂复合物制备：称取灯盏花素原药 1.0g, 大豆磷脂 2.0g, 氢化大豆磷脂 2.0g, 共溶于 100mL 环己烷中, 50℃水浴加热回流 1.5h, 40℃水浴旋转蒸发去除环己烷, 置于真空干燥箱 12h, 完全干燥后收集产物, 密封储存待用。

[0141] 自乳化剂制备：按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分, 40℃水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0142] (3) 相关表征：

[0143] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散, 测得粒径为 $32.4 \pm 2.3\text{nm}$, PDI 为 0.117 ± 0.014 , Zeta 电位为 $-21.4 \pm 2.1\text{mV}$ 。

[0144] 实施例 13

[0145] (1) 处方组成：

[0146]

灯盏花素	0.1%
蛋黄卵磷脂	0.1%
单油酸甘油酯 (Peceol™)	70%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol™)	29.8%

[0147] (2) 制备工艺：

[0148] 磷脂复合物为实施例 11 所得。

[0149] 按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分, 30℃水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0150] (3) 相关表征：

[0151] 上述液态自乳化剂按 1 : 200(v/v) 加纯净水分散, 测得粒径为 775.2 ± 32.3 nm, PDI 为 0.451 ± 0.024 , Zeta 电位为 -7.9 ± 0.6 mV。

[0152] 实施例 14

[0153] (1) 处方组成：

[0154]

灯盏花素	8%
氢化蛋黄卵磷脂	24%
单油酸甘油酯 (Peceol™)	20%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol™)	10%
丙二醇单月桂酸酯 (Lauroglycol™)	38%

[0155] (2) 制备工艺：

[0156] 磷脂复合物制备：称取灯盏花素原药 1.0g, 氢化蛋黄卵磷脂 3.0g, 共溶于 100mL 乙酸乙酯中, 50℃水浴加热回流 1.5h, 40℃水浴旋转蒸发去除乙酸乙酯, 得磷脂复合物, 置于真空干燥箱 12h, 完全干燥后收集产物,

[0157] 密封储存待用。

[0158] 自乳化剂制备：按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分, 30℃水浴磁力搅拌 0.5h 得液态自乳化剂。

[0159] (3) 相关表征：

[0160] 上述液态自乳化剂按 1 : 200(v/v) 加纯净水分散, 测得粒径为 235.4 ± 12.3 nm, PDI 为 0.342 ± 0.019 , Zeta 电位为 -32.6 ± 4.1 mV。

[0161] 实施例 15

[0162] (1) 处方组成：

[0163]

灯盏花素	2%
大豆磷脂	4%
氢化大豆磷脂	4%
大豆油	40%
聚山梨醇酯 (Tween 80)	50%

[0164] (2) 制备工艺：

[0165] 磷脂复合物为实施例 12 所得。

[0166] 按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分,40℃水浴中磁力搅拌 2h 分散均匀即得。

[0167] (3) 相关表征：

[0168] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散,测得粒径为 $87.4 \pm 4.3 \text{nm}$, PDI 为 0.107 ± 0.014 , Zeta 电位为 $-13.5 \pm 2.1 \text{mV}$ 。

[0169] 实施例 16

[0170] (1) 处方组成：

[0171]

灯盏花素	8%
氢化蛋黄卵磷脂	24%
芝麻油	20%
聚山梨醇酯 (Tween 60)	10%

[0172]

聚乙二醇 (PEG600)	38%
---------------	-----

[0173] (2) 制备工艺：

[0174] 磷脂复合物为实施例 14 所得。

[0175] 按上述处方比例称取磷脂复合物和自乳化剂组分,40℃水浴中磁力搅拌 1h 分散均匀即得。

[0176] (3) 相关表征：

[0177] 上述液态自乳化剂按 1 : 200 (v/v) 加纯净水分散,测得粒径为 $207.4 \pm 20.3 \text{nm}$, PDI 为 0.298 ± 0.017 , Zeta 电位为 $-27.4 \pm 3.1 \text{mV}$ 。

[0178] 实施例 17

[0179] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0180]

灯盏花素	2%
大豆磷脂	4%
氢化玉米油	60%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
聚甘油脂肪酸酯 (Plurol Oleique)	14%

[0181] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0182] 液态自乳化剂的制备方法参考实施例 1。

[0183] 按 2 : 1 (w/w) 比例称取液态自乳化剂和 HPMC50cp, HPMC 配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET140°C, OUTLET70 ~ 75°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0184] 固态自乳化剂按 1 : 100 (w/w) 加纯净水分散, 采用激光粒度仪 (Zetasizer/Nano ZS90, Malvern 公司) 测得粒径为 1257.5±43.5nm, PDI 为 0.564±0.052, Zeta 电位为 -11.2±1.2mV。

[0185] 实施例 18

[0186] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0187]

灯盏花素	4%
大豆磷脂	8%
油酸乙酯	40%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	40%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	8%

[0188] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0189] 液态自乳化剂的制备方法同实施例 2。

[0190] 按 1 : 1 (w/w) 比例称取液态自乳化剂和 HPMC100cp, HPMC 配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET140°C, OUTLET70 ~ 75°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0191] 固态自乳化剂按 1 : 100 (w/w) 加纯净水分散, 采用激光粒度仪 (Zetasizer/Nano ZS90, Malvern 公司) 测得粒径为 458.5±33.1nm, PDI 为 0.321±0.042, Zeta 电位为 -13.2±1.4mV。

[0192] 实施例 19

[0193] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0194]

灯盏花素	8%
大豆磷脂	16%
油酸乙酯	40%
聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)	20%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	16%

[0195] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0196] 液态自乳化剂的制备方法同实施例 3。

[0197] 按 1 : 2(w/w) 比例称取液态自乳化剂和 HPMC200cp, HPMC 配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET150°C, OUTLET70 ~ 75°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0198] 固态自乳化剂按 1 : 100(w/w) 加纯净水分散, 测得粒径为 $386.5 \pm 13.4\text{nm}$, PDI 为 0.337 ± 0.032 , Zeta 电位为 $-22.3 \pm 2.2\text{mV}$ 。

[0199] 实施例 20

[0200] (1) 液态自乳化剂组成：

[0201]

灯盏花素	6%
大豆磷脂	30%
单亚油酸甘油酯 (Maisine TM 35-1)	8%
辛酸癸酸甘油酯 (Labrafac TM Lipophilies WL 1349)	12%
聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)	20%
聚乙二醇 (PEG400)	24%

[0202] (2) 制备工艺：

[0203] 磷脂复合物的制备：称取灯盏花素原药 1g, 大豆磷脂 5g, 共溶于 100mL 二氯甲烷中, 60°C 水浴分批加热回流 2.0h, 60°C 水浴分批旋转蒸发去除二氯甲烷, 得磷脂复合物, 置于真空干燥箱中干燥 12h, 密封储存备用。

[0204] 自乳化剂的制备：按上述处方组成称取各组分, 60°C 水浴磁力搅拌 3.5h 得液态自乳化剂。按 1 : 2(w/w) 比例称取液态自乳化剂和 HPMC400cp, HPMC 配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET150°C, OUTLET70 ~ 75°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0205] 固态自乳化剂按 1 : 100(w/w) 加纯净水分散, 测得粒径为 $483.5 \pm 23.4\text{nm}$, PDI 为 0.367 ± 0.036 , Zeta 电位为 $-26.3 \pm 2.2\text{mV}$ 。

[0206] 实施例 21

[0207] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0208]

灯盏花素	16%
大豆磷脂	32%
油菜籽油	20%
聚山梨醇酯 (Tween 20)	20%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	12%

[0209] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0210] 液态自乳化剂的制备方法参考实施例 1。

[0211] 按 1 : 5 (w/w) 比例称取液态自乳化剂和羟乙基淀粉, 羟乙基淀粉配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET130°C, OUTLET65 ~ 70°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0212] 固态自乳化剂按 1 : 100 (w/w) 加纯净水分散, 测得粒径为 :533.5 ± 22.5nm, PDI 为 0.429 ± 0.021, Zeta 电位为 -35.5 ± 2.3mV。

[0213] 实施例 22

[0214] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0215]

灯盏花素	8%
蛋黄卵磷脂	4%
单亚油酸甘油酯 (Maisine 35-1)	50%
聚乙二醇 (PEG1500)	20%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	18%

[0216] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0217] 磷脂复合物由实施例 9 所得。按上述处方制备液态自乳化剂。按 1 : 2 (w/w) 比例称取液态自乳化剂和泊洛沙姆 188, 泊洛沙姆配制成 20mg/mL 的水溶液, 磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂, 完全乳化后, 采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末, 设备参数为 INLET130°C, OUTLET65 ~ 70°C, ASPIRATION85%, PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用, 或进一步制粒、压片等。

[0218] 固态自乳化剂按 1 : 100 (w/w) 加纯净水分散, 测得粒径为 313.7 ± 14.5nm, PDI 为 0.389 ± 0.025, Zeta 电位为 -38.5 ± 2.4mV。

[0219] 实施例 23

[0220] (1) 液态自乳化剂的组成：

[0221]

灯盏花素	2%
大豆磷脂	8%
棕榈油	20%
聚山梨醇酯 (Tween 20)	20%
聚乙二醇 (PEG2000)	30%
乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP)	20%

[0222] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0223] 磷脂复合物的制备：称取 1.0g 灯盏花素，4.0g 大豆磷脂，用 200mL 四氢呋喃 / 异丙醇 (1 : 1v/v) 混合溶剂分散，60℃水浴加热回流 2h，旋转蒸发去除有机溶剂即得。

[0224] 固态自乳化剂的制备：按上述处方组成制备液态自乳化剂，按 1 : 3(w/w) 比例称取液态自乳化剂和右旋糖酐，右旋糖酐配制成 20mg/mL 的水溶液，磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂，完全乳化后，采用 BuchiB-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末，设备参数为 INLET130℃，OUTLET65 ~ 70℃，ASPIRATION85%，PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用，或进一步制粒、压片等。

[0225] 固态自乳化剂按 1 : 100(w/w) 加纯净水分散，测得粒径为 217.5 ± 16.5nm，PDI 为 0.312 ± 0.018，Zeta 电位为 -18.2 ± 2.1mV。

[0226] 实施例 24

[0227] (1) 处方组成：

[0228]

灯盏花素	8%
蛋黄卵磷脂	4%
花生油	20%
辛酸癸酸甘油酯 (Labrafac™ Lipophilies WL 1349)	30%
聚乙二醇 (PEG1000)	20%
丙二醇单辛酸酯 (Capryol)	18%

[0229] (2) 固态自乳化剂的制备及表征：

[0230] 液态自乳化剂的制备方法可参照实施例 9。

[0231] 按 1 : 1(w/w) 比例称取液态自乳化剂和海藻糖，海藻糖配制成 20mg/mL 的水溶液，磁力搅拌条件下 (500rpm) 加入上述液态自乳化剂，完全乳化后，采用 Buchi B-290 喷雾干燥制得固态自乳化粉末，设备参数为 INLET140℃，OUTLET70 ~ 75℃，ASPIRATION85%，PUMP20%。所得固态粉末常温干燥储藏待用，或进一步制粒、压片等。

[0232] 固态自乳化剂按 1 : 100(w/w) 加纯净水分散，测得粒径为 975.7 ± 26.5nm，PDI 为 0.486 ± 0.027，Zeta 电位为 -10.2 ± 0.4mV。

[0233] 实施例 25

[0234] 溶出度测试：

[0235] 按《中国药典》2010年版第二部附录XC中有关规定，采用桨法进行了溶出度测试。以900mL的pH6.8的PBS缓冲液为溶出介质，维持水浴温度 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，调整搅拌浆转速100rpm，分别于5、10、20、30、45、60、75、90、120、150、180min取样5mL， $0.22\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤，并补充5mL空白介质，取续滤液进行紫外分光光度测定。测定结构代入标准曲线方程，折算累积溶出度。

[0236] 先考察了灯盏花素原药、磷脂复合物（实施例1）、液态自乳化剂（实施例2）和液态自乳化剂（实施例3）的溶出行为（见图4）。结果显示，实施例1所得的磷脂复合物溶出速率慢，但累积溶出高于原药；而实施例2、3所得的液态自乳化剂释放得迅速、完全，其载药量对溶出基本没影响。

[0237] 还比较了液态自乳化剂（实施例2），液态自乳化剂（实施例3），固态自乳化剂（实施例18）和固态自乳化剂（实施例19）的溶出行为（见图5）。结果显示，实施例2、3所得的液态自乳化剂溶出行为无差异，液态自乳化剂的药物溶出迅速、完全；而实施例18、19所得的固态自乳化剂，其药物溶出比相应的液态自乳化剂（实施例2、3）要缓慢得多，同时也不够彻底；实施例19所用高粘度的HPMC400cp使得药物溶出更慢。

[0238] 实施例26

[0239] 肠吸收实验：

[0240] 所考察的样品为灯盏花素原药、磷脂复合物（实施例1）、液态自乳化剂（实施例2和实施例3）。各组样品分别用K-R营养液配制成一定浓度的含药K-R液。取12只SD雄性大鼠（200~300g），随机分成4组，自由饮食。手术前将大鼠用水合氯醛（10%）麻醉，在腹腔打开2~3cm小口，取出8~10cm的空肠段，结扎上端，在细软管辅助下外翻肠囊，清洗小肠内容物，开口接4cm塑料吸管，灌入 37°C 预热的空白K-R液，整段肠囊浸入 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的空白K-R液中预孵20min，并通医用氧（含5% CO_2 ）以维持小肠活性。

[0241] 转移肠囊，浸入 37°C 预热的含药K-R液中，继续通氧，分别于15、30、45、60、90、120、150、180min取0.1mL样品测定药物浓度，最终测量肠囊灌满时的长度和容积，计算各个时间点单位面积的累积吸收（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ），肠吸收曲线如图6所示。结果表明，相较于原药形式，以磷脂复合物的形式给药，灯盏花素的小肠吸收有了明显改善；而以自乳化剂的形式给药，累积吸收又有了进一步得提高，至于自乳化剂的载药量对累积吸收的影响不大。

[0242] 实施例27

[0243] 动物实验：需考察的样品包括：灯盏花素原药，磷脂复合物（实施例1），液态自乳化剂（实施例2、实施例3），固态自乳化剂（实施例18、实施例19）。将30只雄性SD大鼠（200~300g）随机分为6组，禁食24h，自由饮水。灌胃给药，给药剂量为40mg/kg，灌胃体积在3mL/kg以下，给药后分别于30min, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h, 36h时间点眼眶取血约0.5mL，全血在4000rpm条件下离心10min，转移上清血浆待测。血浆处理及检测，参照文献方法（W. L. Lv, J. X. Guo, Q. N. Ping, et al. International Journal of Pharmaceutics, 2008, 359 :118-122.）；各组药动力学参数如表2所示，药时曲线见图7和图8。结果表明，以磷脂复合物形式给药，灯盏花素的口服吸收得到改善；在此基础上，以磷脂复合物自乳化剂给药又有了进一步得提高，并且高浓度给药的效果更好。自乳化剂的固态化对口服吸收并无显著影响。

[0244] 表 2, 灯盏花素原药, 磷脂复合物 (实施例 1), 液态自乳化剂 (实施例 2、实施例 3), 固态自乳化剂 (实施例 18、实施例 19) 的药动力学参数 (样本个数 $n = 5$)。表 2 中, C_{\max} 表示血液中药物浓度峰值, T_{\max} 表示达到血液中药物浓度峰值 C_{\max} 的时间, $T_{1/2z}$ 是按统计矩方法计算的消除半衰期, $AUC(0-t)$ 是按梯形面积法计算的曲线下面积, 标示有“*”的数据表示该数据与灯盏花素原药的对应数据相比具有显著性差异 (即 $p < 0.05$), 标示有“**”的数据表示该数据与灯盏花素原药的对应数据相比具有极显著性差异 (即 $p < 0.001$), 标示有“#”的数据表示该数据与磷脂复合物的对应数据相比具有显著性差异 (即 $p < 0.05$), 标示有“##”的数据表示该数据与磷脂复合物的对应数据相比具有极显著性差异 (即 $p < 0.001$)。

[0245] 以上所述为本发明的较佳实施例而已, 但本发明不应该局限于上述实施例所公开的内容。所以凡是不脱离本发明所公开的精神下完成的等效或修改, 都落入本发明保护的范围。

[0246] 表 1

	溶剂	灯盏花素	磷脂复合物 SPC	增加倍数
	油酸乙酯	332.6 ± 3.7	6424.6 ± 440.6	18.32
	Maisine TM 35-1	219.3 ± 2.6	1391.0 ± 83.2	5.34
	油酸	715.2 ± 13.3	888.2 ± 19.1	0.24
	大豆油	242.0 ± 8.0	381.5 ± 20.9	0.58
	Labrafac TM CC	28.8 ± 0.5	181.8 ± 8.8	5.31
[0247]	Tween 80	6871.9 ± 284.5	12308.6 ± 255.0	0.79
	Capryol TM 90	36.8 ± 2.6	11988.9 ± 777.9	324.79
	Cremophor RH40	1766.3 ± 51.9	10241.3 ± 246.4	4.80
	Labrasol TM	1645.6 ± 29.1	5124.1 ± 319.6	2.30
	Cremophor EL	2068.6 ± 91.8	3161.5 ± 352.0	0.53
	Transcutol TM HP	12248.6 ± 281.8	32847.5 ± 508.9	1.68
	甘油	1770.9 ± 198.1	5500.8 ± 186.8	2.11
	丙二醇	2619.2 ± 32.2	5102.1 ± 307.5	0.95

[0248] 表 2

[0249]

剂型	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2z} (h)	AUC(0-t) (ng·h/ml)
灯盏花素原药	178±35	5.2±0.8	34.8±22.8	2673.5±404.1
磷脂复合物 (实施例 1)	198±41	4.2±0.8*	22.6±8.2	3374.9±573.2
液态自乳化剂 (实施例 2)	290±39*	0.5**##	25.9±9.2	4192.5±903.8*
液态自乳化剂 (实施例 3)	334±49**	0.5**##	26.0±15.7	4612.4±631.1**#
固态自乳化剂 (实施例 18)	273±29*	1**##	23.4±7.3	4088.4±523.3*
固态自乳化剂 (实施例 19)	306±49*	1**##	25.6±11.2	4437.3±735.2**#

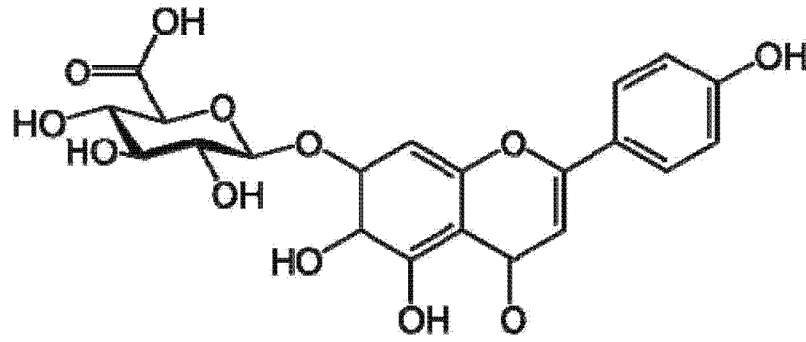


图 1

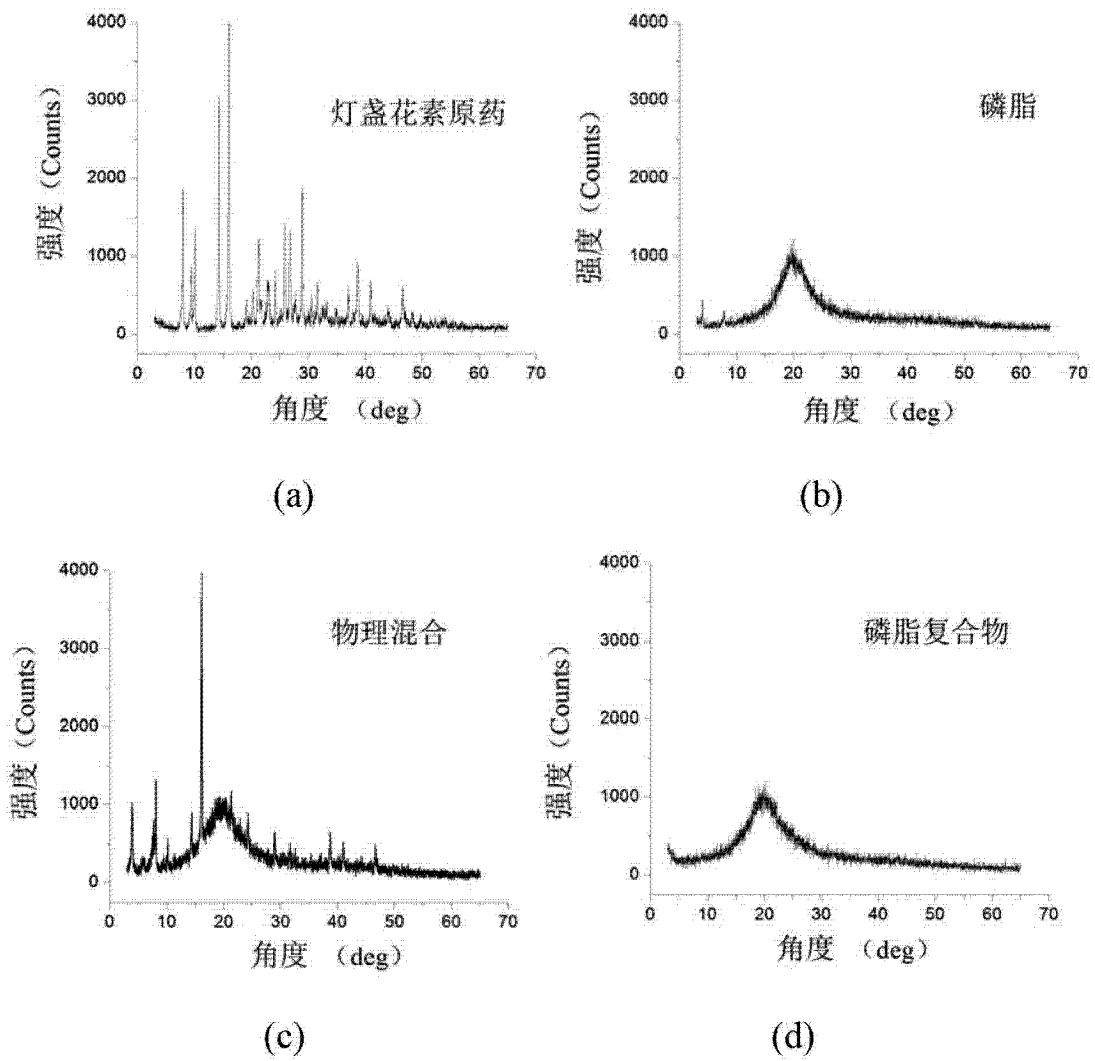


图 2

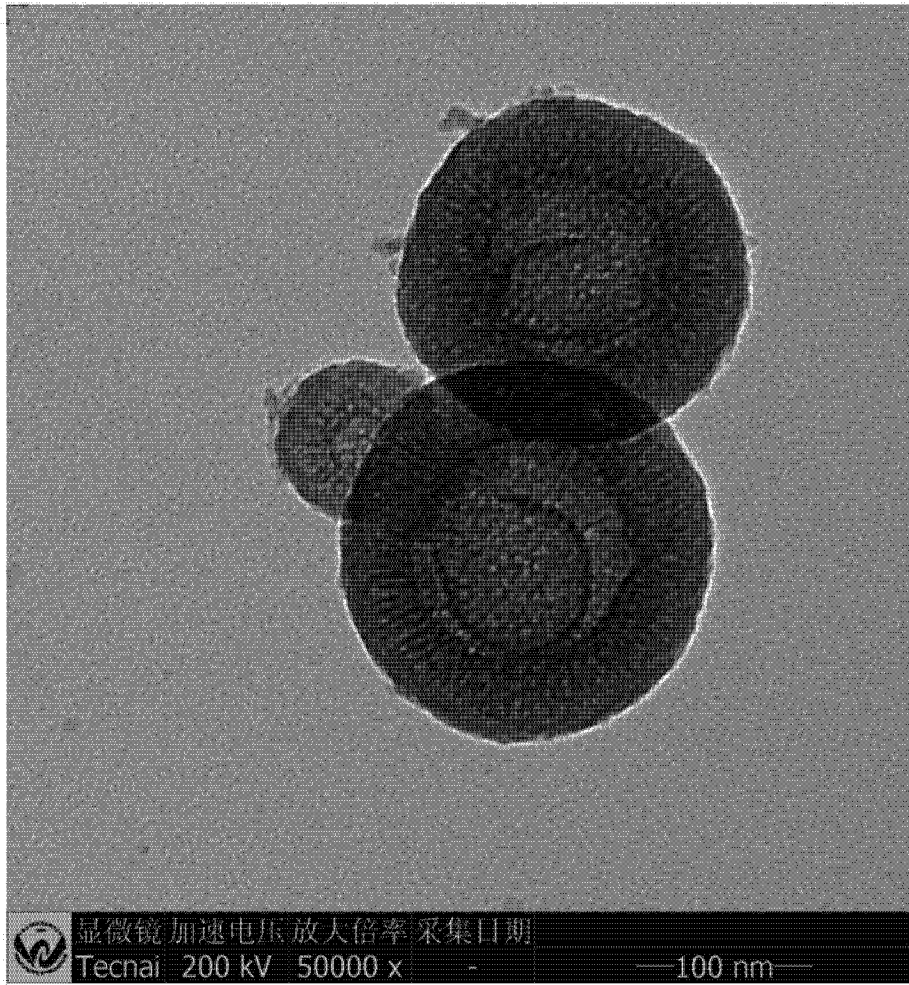


图 3

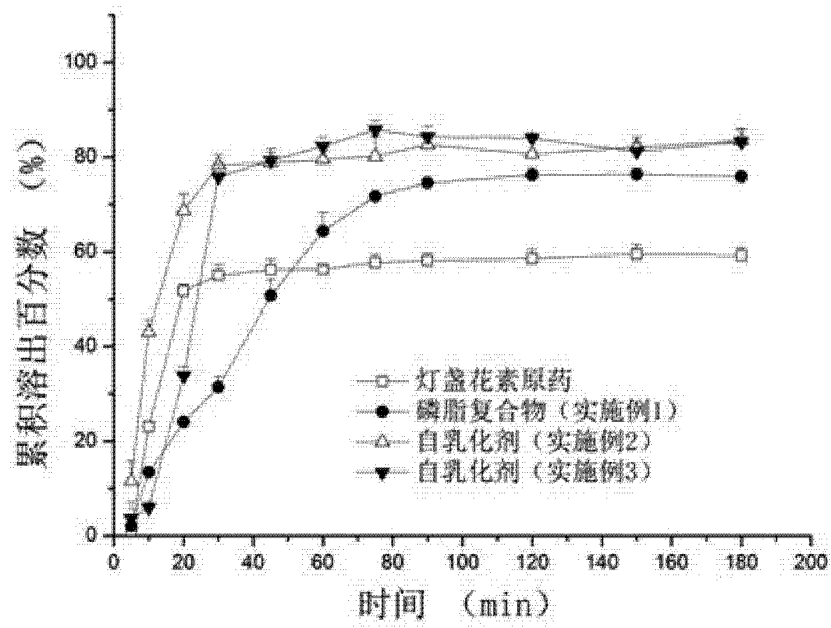


图 4

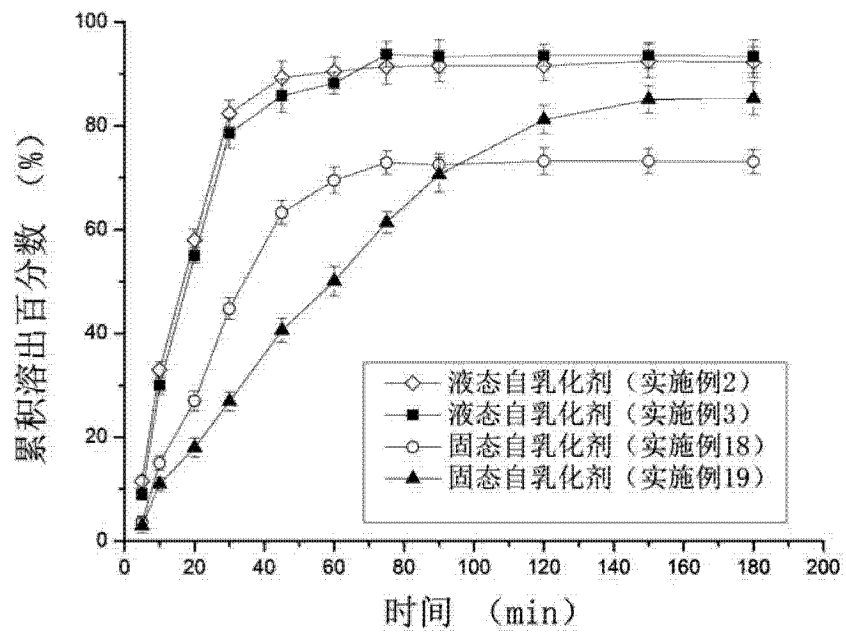


图 5

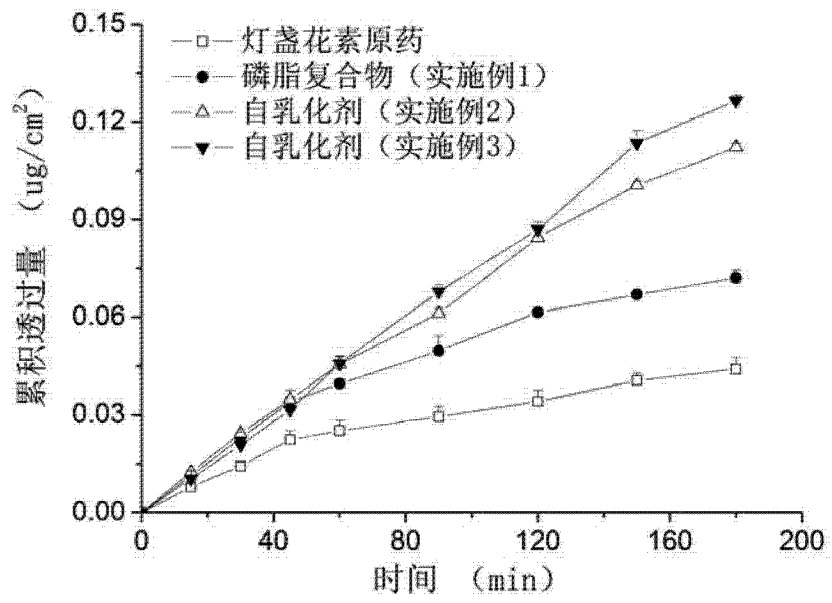
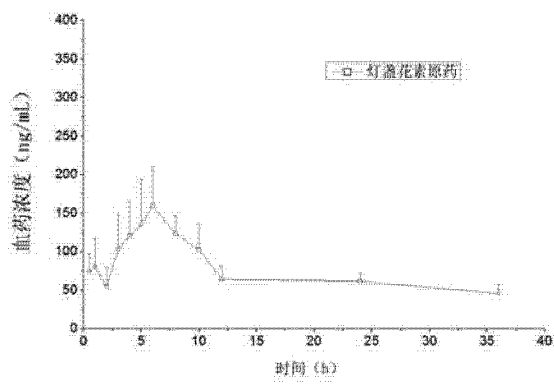
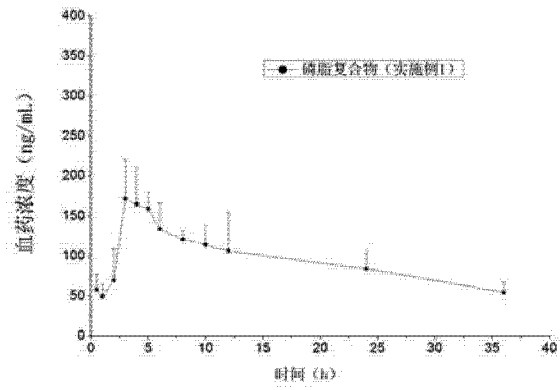


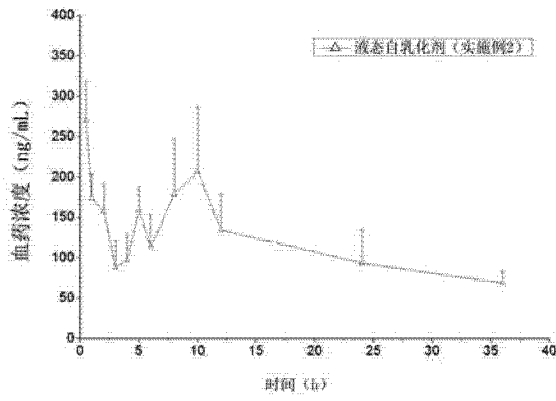
图 6



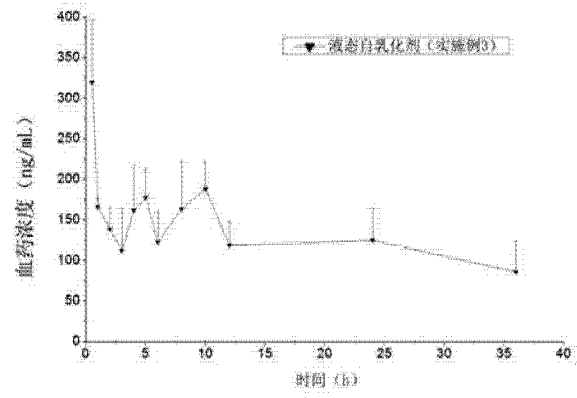
(a)



(b)



(c)



(d)

图 7

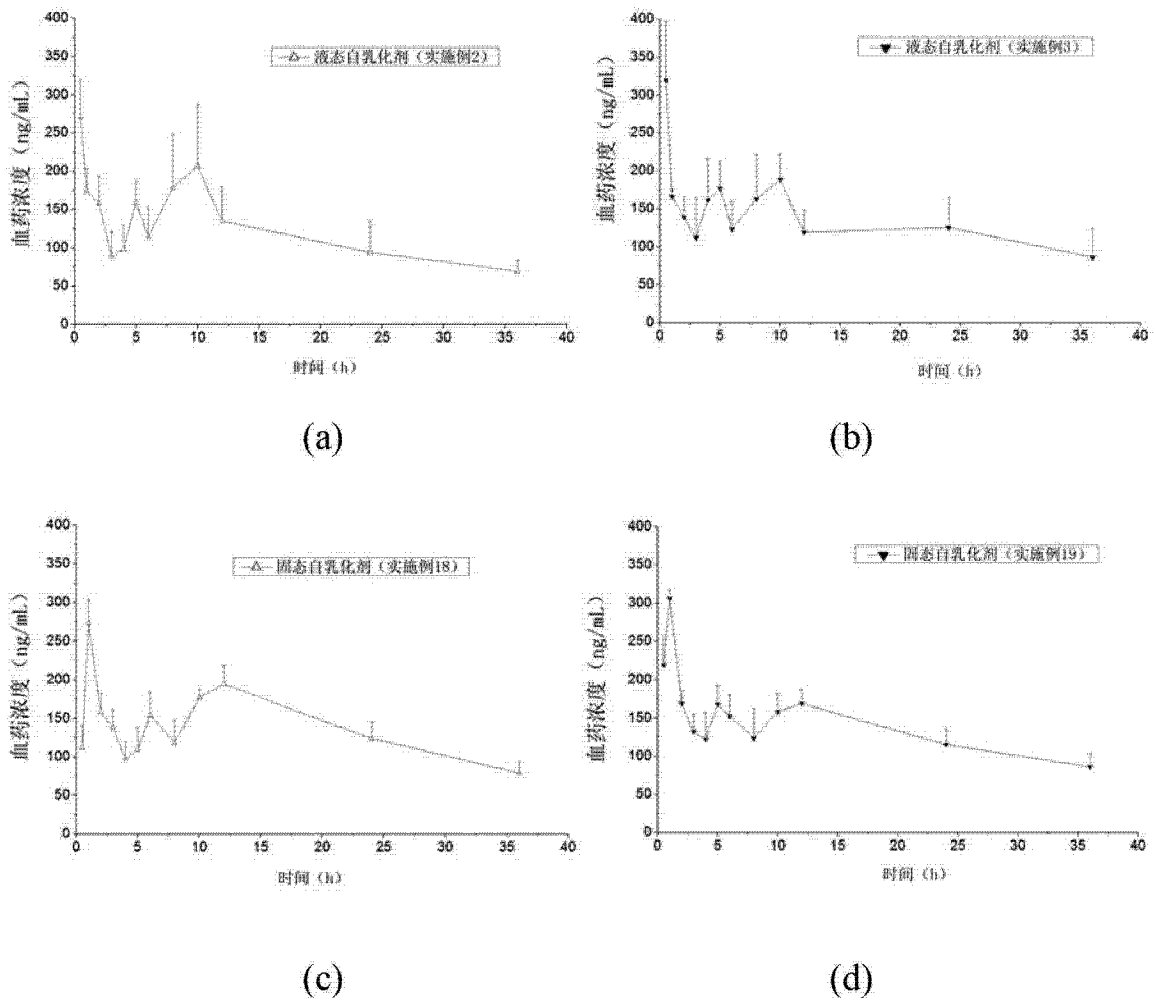


图 8