



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103110578 A

(43) 申请公布日 2013.05.22

(21) 申请号 201310047144.8

A61P 9/10(2006.01)

(22) 申请日 2013.02.05

A61P 25/02(2006.01)

(71) 申请人 广东华南药业集团有限公司

地址 523325 广东省东莞市石龙镇西湖工业
区信息产业园

(72) 发明人 陈小新 龙超峰 谢称石 吴雄

廖小英 周晓丽 原素

(74) 专利代理机构 北京市广友专利事务所有限

责任公司 11237

代理人 李晶

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/48(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

权利要求书3页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其
制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其制备方法,该组合物是先将灯盏花素与磷脂制备成灯盏花素磷脂复合物,再将灯盏花素磷脂复合物溶于适量低沸点有机溶剂中,然后加入油相、乳化剂、助乳化剂,通过磁力搅拌、超声或者通过高压均质机或微射流均质机循环均质2-10次,混匀后减压浓缩即得。该组合物克服了水难溶、油难溶性药物灯盏花素溶解度低、生物利用度低、载药量低等方面的问题,大大提高了药物的稳定性。本发明制备方法简单,工艺成熟,适合工业化生产。

1. 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,由灯盏花素磷脂复合物、油相、乳化剂、助乳化剂组成,其质量百分比组成为:

灯盏花素磷脂复合物	0.8-6.0%
油相	10-40%
乳化剂	10-50%
助乳化剂	10-55%。

2. 根据权利要求1所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于灯盏花素有效剂量为5-40mg/g,优选为20-40mg/g。

3. 根据权利要求1所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于油相为天然植物油或动物油、中链脂肪酸甘油三酯、中链脂肪酸单-,二-或单/二-甘油酯、脂肪酸的单价烷醇酯、维生素E、油酸、亚油酸或者其中几种的混合物。

4. 根据权利要求1所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于乳化剂为聚氧乙烯蓖麻油,聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚山梨酯20,聚山梨酯80,聚山梨酯85,辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物。

5. 根据权利要求1所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于:助乳化剂为二乙二醇单乙基醚、聚乙二醇400、聚乙二醇200、聚乙二醇600、二甲基异山梨酯、异丙醇、丙二醇、丙三醇、无水乙醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物。

6. 根据权利要求1所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于:乳化剂与助乳化剂的质量比为0.5-3:1。

7. 根据权利要求1-6所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于所述组合物的组分为:

灯盏花素磷脂复合物	4.8%
亚油酸甘油酯	13.18%
中链脂肪酸甘油三酯	13.18%
聚氧乙烯氢化蓖麻油	22.95%。
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	11.47%
聚乙二醇400	27.54%
二乙二醇单乙基醚	6.88%

8. 根据权利要求1-6所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于所述组合物的组分为:

灯盏花素磷脂复合物	5.34%
亚油酸甘油酯	12.91%
维生素 E	12.91%
聚氧乙烯氢化蓖麻油	22.95%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	11.47%
聚乙二醇 400	27.54%
二乙二醇单乙基醚	6.88%。

9. 根据权利要求 1-8 所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于所述组合物的组分为:

灯盏花素磷脂复合物	5.32%
亚油酸甘油酯	12.63%
中链脂肪酸甘油三酯	12.63%
聚氧乙烯氢化蓖麻油	20.72%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	11.10%
聚乙二醇 400	37.6%。

10. 根据权利要求 1-9 之一所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的制备方法,包括以下步骤:

1)、取处方量的灯盏花素磷脂复合物,加入 5—10 倍量的低沸点有机溶剂,在 20—60℃下搅拌溶解均匀至透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物溶液;

2)、向步骤(1)制备的灯盏花素磷脂复合物溶液中加入处方量的油相、乳化剂、助乳化剂,磁力搅拌或者超声搅拌均匀至澄清透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液;

3)、将步骤(2)制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液在真空度为 120-150mbar、温度为 45-55℃条件下减压浓缩,除去低沸点有机溶剂,或者在 200—1500bar 压力条件下通过高压均质机或微射流均质机循环均质 2—10 次,然后再在真空度为 120-150mbar、温度为 45-55℃条件下减压浓缩,除去低沸点溶剂,即得灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物。

11. 根据权利要求 10 所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的制备方法,其特征在于:低沸点有机溶剂选自甲醇、无水乙醇、二氯甲烷、氯仿、丙酮、四氢呋喃、环氧六烷、乙醚、异丙醇或其任意组合,优选为无水乙醇。

12. 根据权利要求 1 所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,其特征在于:所述灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物可直接或者通过水性介质分散成液体制剂,或通过固体吸附

材料吸附后制备成固体制剂后,用于口服、注射、外用或者粘膜给药。

一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其制备方法。

技术背景

[0002] 灯盏花素 (Brevescapine) 是从菊科植物短亭飞蓬 (原名灯盏花,又名灯盏细辛, *Erigeron Breviscapus*) 中分离得到的一类黄酮类物质,主要含灯盏乙素 (Scutellarin, 化学名为 4',5,6-三羟基黄酮-7-葡萄糖醛酸苷),少量灯盏甲素及其它黄酮类成分。药效学研究表明,灯盏花素具有扩张脑血管,降低脑血管阻力及增加脑部血流速度、血流量,改善微循环,提高血脑屏障通透性;抗血小板聚集,抗凝血和抑制血栓形成,改善血液流变性;明显增加冠脉流量,缩小心肌梗塞范围和提高机体耐缺氧等作用。在临床上广泛用于治疗脑血栓形成、脑梗塞、类型未定的中风后瘫痪,以及缺血性心血管疾病等。

[0003] 现有研究表明,灯盏花素溶解性能差,为水不溶解、油不溶解性药物,灯盏花素在有机溶剂中的溶解度也很小。其在正己烷及氯仿中基本不溶,水中的溶解度为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$,在乙醇中的溶解度为 $(184.34 \pm 1.47) \mu\text{g/mL}$ 【石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究,中国中药杂志,2009,34(7):843-847】,为一特殊难溶性药物;灯盏花素在正辛醇-水中的油/水分配系数为 0.466 (25℃)和 0.923 (37℃)【卢秀霞,何琳,陈莉,等.灯盏花素溶解度及油水分配系数的测定,广东药学院学报,2011,27(1):1-4】,此外灯盏花素还是一弱酸性药物,在肠道由于解离而使吸收变差。上述理化性质决定了灯盏花素口服生物利用度低,研究报告灯盏花素片口服生物利用度仅为 $0.40 \pm 0.19\%$ 【葛庆华等.灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究,中国医药工业杂志,2003,34(12):618-620】。FDA(美国食品药品监督管理局)认为决定药物口服吸收的生物药剂学性质主要是药物溶解度大小和粘膜通透性的高低,并以此为标准将药物分为 I、II、III 和 IV 类。灯盏花素属于 IV 药物,即溶解度低和粘膜通透性低的药物,该类药物口服生物利用度往往较低。因此,提高灯盏花素口服生物利用度的关键因素应当是提高其溶解度和肠粘膜通透性。

[0004] 磷脂复合物 (Phytosome) 是药物与磷脂在非质子溶剂中通过范德华力或氢键结合而成的、以一定配比关系结合而形成的复合物。药物与磷脂结合形成复合物后,常常表现出与原化合物显著不同的理化性质和生物特性,能显著地改善药物的脂溶性和稳定性,进而提高药物的生物利用度。因此,磷脂复合物被认为是改善难溶性药物口服生物利用度的一种有效手段。但是,磷脂复合物在实际应用中仍然存在如下问题:一是由于磷脂本身具有较高的粘性,形成的磷脂复合物在胃肠液中极易成团,很难在胃肠道中分散并穿透胃肠道生物膜;二是磷脂复合物由于具有较强的疏水性,很难分散在普通制剂中。上述 2 个问题限制了磷脂复合物在药物制剂中的应用。

[0005] 微乳是由油相、水相和乳化剂及助乳化剂按一定比例自发形成的一种外观澄清透明、热力学稳定、光学上各向同性、低粘度、液滴粒径在 10-100nm 的混合体系,作为口服药

物载体,微乳可以增加难溶性药物的溶解度、提高生物利用度,制备简单,不需外力作用,配方合理可自发形成。自微乳是由油、乳化剂和助乳化剂形成的均一、透明溶液,口服后遇体液在胃肠的蠕动下能够自发形成液滴粒径为 10-100nm 的微乳。目前也有灯盏花素自微乳的文献报道,但是制剂载药量比较低仅为 5mg/g【张新勇,张兴德,高运军,等.灯盏花素自微乳在大鼠肠道吸收动力学研究,医药导报,2003,28(5):571-573】,中国专利 200410027881.2 也报道了灯盏花素自乳化软胶囊及其制备方法。但是由于灯盏花素水难溶、油难溶的理化性质决定了由油、乳化剂、助乳化剂构成的灯盏花素自微乳给药系统载药量比较低,本申请人通过大量的研究工作加上前述的文献研究也证实了这一点,而市售灯盏花素片剂的规格最低为 20mg,因此载药量仅仅为的 5mg/g 左右的自微乳体系很难研制成规格为 20mg 的胶囊、软胶囊、片等口服剂型。

[0006] 本发明针对灯盏花素水难溶、油难溶的不良生物药剂学性质,结合磷脂复合物及自微乳给药系统的优点并互相弥补了二者在灯盏花素载药制剂上的不足,解决了现有技术存在的缺陷,最终提供一种载药量高、生物利用度高、毒副反应低的灯盏花素磷脂复合物自微乳。

发明内容

[0007] 本发明的目的之一就是为了提供一种克服上述缺点的载药量高、质量稳定、生物利用度高、毒副反应小的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物及其制备方法。

[0008] 本发明的另一目的是提供一种灯盏花素磷脂复合物的自微乳组合物可直接或者通过水性介质分散成液体制剂,或通过固体吸附材料吸附后制备成固体制剂后,用于口服、注射、外用或者粘膜给药。

[0009] 本发明还有一个目的是提供上述灯盏花素磷脂复合物的自微乳在药物制剂中的应用。

[0010] 本发明的目的通过以下技术方案实现：

[0011] 本发明所涉及的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,包括灯盏花素磷脂复合物、油相、乳化剂、助乳化剂,其质量百分比为：

[0012]

灯盏花素磷脂复合物	0.8－6.0%
油 相	10－40%
乳化剂	10－50%
助乳化剂	10－55%

[0013] 本发明所述的油为油相为天然植物油或动物油(如玉米油、橄榄油、蓖麻油、大豆油等),中链脂肪酸甘油三酯包括 Capterx300、Captex355 (美国 Abitec 公司产品),GTCC (浙江兰溪物美化工有限公司产品),Labrafac CC【法国佳法赛 (Gattefossé) 公司产品】,MCToil (中国铁岭北亚药用油有限公司产品),Miglyol812N (德国沙索 (Sasol)公司产品),NeobeeM5【美国斯泰潘 (Stepan)公司产品】等,中链脂肪酸单-,二-或单/二-甘油酯、脂肪酸的单价烷醇酯,如 C₈~C₂₀ 脂肪酸和 C₂~C₃ 单价醇的酯(如肉豆蔻酸异丙酯、亚油酸乙

酯、油酸乙酯、亚油酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯)、其他形式的脂肪酸如油酸、亚油酸或者其中几种的混合物。本发明优选为中链脂肪酸甘油三酯,亚油酸甘油酯(Masine35-1)、油酸、维生素 E、亚油酸乙酯、油酸乙酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯中的一种或其混合物。

[0014] 本发明所述的乳化剂选自聚氧乙烯蓖麻油,聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚山梨酯 20,聚山梨酯 80,聚山梨酯 85,辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物。。

[0015] 本发明所述的助乳化剂选自二乙二醇单乙基醚、聚乙二醇 400、聚乙二醇 200、聚乙二醇 600、二甲基异山梨酯、异丙醇、丙二醇、丙三醇、无水乙醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物。

[0016] 本发明所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,较好的配方由如下成分按重量百分比组成:

[0017]

灯盏花素磷脂复合物	4.8%
亚油酸甘油酯	13.18%
中链脂肪酸甘油三酯	13.18%
聚氧乙烯氢化蓖麻油	22.95%
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	11.47%
聚乙二醇 400	27.54%
二乙二醇单乙基醚	6.88%

[0018] 本发明所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0019] (1)、取处方量的灯盏花素磷脂复合物,加入 5—10 倍量的低沸点有机溶剂,在 20—60℃ 下搅拌溶解均匀至透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物溶液。

[0020] (2)、向步骤(1)制备的灯盏花素磷脂复合物溶液中加入处方量的油相、乳化剂、助乳化剂,磁力搅拌或者超声搅拌均匀至澄清透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液。

[0021] (3)、将步骤(2)制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液在真空度为 120-150mbar、温度为 45-55℃ 条件下减压浓缩,除去低沸点有机溶剂,或者在 200—1500bar 压力条件下通过高压均质机或微射流均质机循环均质 2—10 次,然后再在真空度为 120-150mbar、温度为 45-55℃ 条件下减压浓缩,除去低沸点溶剂,即得灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物。

[0022] 本发明所述的所述灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物,可直接或者通过水性介质分散成液体制剂,或通过固体吸附材料吸附后制备成固体制剂后,用于口服、注射、外用或者粘膜给药。

[0023] 本发明先将灯盏花素与磷脂制备成磷脂复合物,灯盏花素与磷脂的极性基团部分发生了较强的相互作用,抑制了分子中单链的自由转动,而磷脂的两个长脂肪酸链不参与复合反应,可自由移动,包裹了磷脂的极性部分形成一个亲脂性的表面,使复合物表现出较强的脂溶性,改善了灯盏花素的理化性质,能更好的溶解在液态油中,同时也能更好的溶解

在乳化剂和助乳化剂中。由此而带来的有益效果在于：一方面，磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素与磷脂双分子构成的细胞膜的亲和性，从而改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素生物利用度；另一方面，磷脂复合物提高了灯盏花素在油相、乳化剂、助乳化剂中的溶解度，从而提高了灯盏花素在自微乳给药系统的载药量使其达到临床给药的剂量，解决了灯盏花素自微乳制剂载药量低的瓶颈问题。

[0024] 本发明进一步将灯盏花素磷脂复合物负载于自微乳给药系统，自微乳给药系统改善了磷脂复合物的分布、分散状态，增大磷脂复合物与胃肠道的接触面积和穿透生物膜的能力，使药物的生物利用度得到显著提高，使磷脂复合物能够形成均一、稳定的制剂，从而达到进一步提高生物利用度的效果，最终增强其药理作用与临床疗效。与现有技术相比，本发明具有以下优点：①灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物质量稳定、可控，适用于口服、静脉注射、局部给药等多种给药形式；②本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳灯盏花素有效剂量能够达到 20-40mg/g，远高于现有技术灯盏花素自微乳 5mg/g 的载药量，解决了灯盏花素自微乳的制剂载药量问题，使其更容易达到临床给药的剂量。③灯盏花素磷脂复合物自微乳自微乳化后微乳液粒径分布于 10—100nm，现有技术中国专利 200410027881.2 报道“灯盏花素自乳化软胶囊及其制备方法”制备的自乳化胶囊乳化后粒径为 0.1-1.5 μm ，粒径越小，药物分散度越高，吸收越好，同时粒径越小，体系越稳定；④灯盏花素是一弱酸性药物，在胃肠道由于 pH 的影响而稳定性较差，同时灯盏花素容易被胃肠道内的酶所酶解，从而导致口服吸收较差。磷脂复合物改善了灯盏花素的理化性质，减小了 pH 值对灯盏花素的影响，同时自微乳给药系统将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解；⑤自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如吐温-80、PEG400、聚氧乙烯氢化蓖麻油等不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0025] 本发明所述的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物对动物体内吸收效果药代动力学研究如下：

[0026] 取灯盏花素磷脂复合物 4.8%，亚油酸甘油酯 13.18%，中链脂肪酸甘油三酯 13.18%，聚乙二醇 400 27.54%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 22.95%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.47%，二乙二醇单乙基醚 6.88%，用本发明方法制备灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物，以市售灯盏花素片（规格 20mg/片）为参比制剂：

[0027] 将 6 只 Beagle 犬按体重随机分成三组，实验前 12h 禁食，给药后 4h 后统一进食。采用 5mg/kg 单剂量（以灯盏花素计算）口服灯盏花素片、灯盏花素磷脂复合物和灯盏花素磷脂复合物自微乳，进行三周期三交叉实验。实验间隔 1 周。于给药前及给药后于不同时间点犬前肢静脉采集血液 2mL 肝素钠抗凝，高速离心（5000rpm）15min 得血浆 1mL。所得血浆 -20℃ 保存，并及时进行血浆样品的预处理和测定。

[0028] 由 AUC 计算相对生物利用度，灯盏花素磷脂复合物对灯盏花素片的相对生物利用度为 375.4%，灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物对灯盏花素的相对生物利用度为 712.8%，见图 2，结果表明，灯盏花素磷脂复合物与灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物相对于灯盏花素片，显著提高了灯盏花素口服生物利用度；灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物与灯盏花素磷脂复合物相比，也显著提高了口服生物利用度。

[0029] 在本发明中使用的灯盏花素磷脂复合物可以从与本发明同日申请的题目为：一种灯盏花素磷脂复合物及其制备方法和应用中得到。该专利在此列入。

[0030] 进一步的：

[0031] 本发明所涉及的灯盏花素磷脂复合物由灯盏花素与磷脂组成，其中灯盏花素与磷脂的质量比为 1:0.5 ~ 1.2。

[0032] 本发明采用的磷脂为天然磷脂、合成磷脂或二者的混合物。其中，天然磷脂为大豆磷脂、蛋黄卵磷脂或二者的混合物；合成磷脂为氢化大豆磷脂、氢化卵磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺中的一种或其混合物。

[0033] 本发明的灯盏花素磷脂复合物的制备方法是：

[0034] (1)、取适量灯盏花素与相当于灯盏花素 0.5 ~ 1.2 倍重量的磷脂，加入到适量有机溶剂中，然后再加入适量抗氧化剂；

[0035] (2)、于一定温度下磁力搅拌，得澄清溶液；

[0036] (3)、将步骤(2)制备的澄清溶液减压浓缩除去有机溶剂，得黄褐色固体物质，真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0037] 在本发明中所述的抗氧化稳定剂选自亚硫酸氢钠、焦硫酸氢钠、维生素 C、EDTA 及其盐或维生素 E 及其衍生物的一种或其混合物。所述的有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、石油醚、乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、正己烷、C₁-C₆ 直链或者支链的低级烷醇中的一种或一种以上的混合物。其中，C₁-C₆ 直链或者支链的低级烷醇选自甲醇、乙醇、丙醇或丁醇。所述的有机溶剂其用量为应使灯盏花素的反应浓度为 10-30mg/mL。

[0038] 在本发明中，步骤(2)的反应温度为 20-60℃，反应时间为 0.5-2.0 小时。步骤(3)减压浓缩温度为 30-50℃、真空干燥温度为 20-50℃、干燥时间为 3.0 - 5.0 小时。

[0039] 在本发明中所述的灯盏花素磷脂复合物的油溶液和自微乳制剂的制备方法为：将上述得到的灯盏花素磷脂复合物进一步溶解在油相或加入两性亲表面活性剂的油相中，制成磷脂复合物的油溶液；或将灯盏花素磷脂复合物溶于一定比例的乳化剂、助乳化剂和油相中制成自微乳制剂。从而增强灯盏花素磷脂复合物的稳定性、增强磷脂复合物与胃肠道的接触面积和穿透生物膜的能力，使药物的生物利用度得到显著提高，并形成均一、稳定的口服制剂，最终增强其药理作用与临床疗效。

[0040] 在本发明中所述的油溶液的油相为中链和 / 或长链脂肪酸甘油酯，其中，所述的中链脂肪酸甘油酯选自具有 8-10 个碳原子链长的脂肪酸甘油单、双、三或其混合物；所述的长链脂肪酸甘油酯选自具有 12-18 个碳原子链长的甘油单、双、三酯或其混合物；所述的两性亲表面活性剂物质选自油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil® M1944CS)、聚甘油油酸酯(Plurol® Oleique CC497)、聚乙二醇辛基苯基醚、单硬脂酸丙二醇、单硬脂酸乙二醇、司盘 60、司盘 80 或司盘 80 中的一种或几种。

[0041] 本发明所述自微乳制剂的油相为天然植物油或动物油、中链脂肪酸甘油三酯、中链脂肪酸单 -，二 - 或单 / 二 - 甘油酯、脂肪酸的单价烷醇酯、油酸、亚油酸或者其中几种的混合物；所述的乳化剂为聚氧乙烯蓖麻油，聚氧乙烯氢化蓖麻油，聚山梨酯 20，聚山梨酯 80，聚山梨酯 85，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物；所述的助乳化剂为二乙二醇单乙基醚、聚乙二醇 400、聚乙二醇 200、聚乙二醇 600、异丙醇、丙二醇、丙三醇、无水乙醇和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或其混合物。

附图说明

[0042] 图1为本发明实施例8制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物经水稀释后的粒径分布图。

[0043] 图2为Beagle犬口服灯盏花素片、灯盏花素磷脂复合物和灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物(本发明实施例6制备)后的体内血药浓度-时间曲线图。

具体实施方式

[0044] 下面结合附图对本发明的实施例作详细说明:本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0045] 实施例1

[0046] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0047] 灯盏花素磷脂复合物 3.6%, 油酸乙酯 28.9%, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 45.1%, 丙二醇 22.4%。

[0048] 本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物制备工艺为:(1)取处方量的灯盏花素磷脂复合物,加入5-10倍量的低沸点有机溶剂,在20-60℃下搅拌溶解均匀至透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物溶液。(2)向步骤(1)制备的灯盏花素磷脂复合物溶液中加入处方量的油相、乳化剂、助乳化剂,磁力搅拌或者超声搅拌均匀至澄清透明油状液体,得灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液。(3)将步骤(2)制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳溶液减压浓缩,除去低沸点有机溶剂,或者在200-1500bar压力条件下通过高压均质机或微射流均质机循环均质2-10次,然后再减压浓缩,除去低沸点溶剂,即得灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物

[0049] 水稀释100倍后,采用马尔文粒度电位测定仪(Nano-ZS90)测定粒径分布为26.71nm。

[0050] 本实施例的有益效果为:(1)本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成26.71nm的O/W微乳液中,由于粒径小,药物分散程度高,从而增加了药物的吸收程度,提高其生物利用度;(2)灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物,文献【石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究,中国中药杂志,2009,34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$,本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为20mg/g,提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率;(3)灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中,从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解,同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性,改善了灯盏花素肠粘膜通透性,提高了灯盏花素的口服生物利用度;(4)本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油不仅具有改变细胞膜流动性,提高药物膜渗透性,而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用,提高其吸收转运的作用,从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0051] 实施例2

[0052] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0053] 灯盏花素磷脂复合物 4.5%，油酸乙酯 19.1%，聚氧乙烯蓖麻油 38.2%，聚乙二醇 400 38.2%。

[0054] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 38.62nm。

[0055] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 38.62nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 30mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇 400 不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0056] 实施例 3

[0057] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0058] 灯盏花素磷脂复合物 5.4%，油酸 10.15%，中链脂肪酸甘油三酯 10.15%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 23.7%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 7.9%，聚乙二醇 400 42.7%。

[0059] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 42.14nm。

[0060] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 42.14nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 36mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 400 不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0061] 实施例 4

[0062] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0063] 灯盏花素磷脂复合物 5.40%，亚油酸甘油酯 18.90%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 50.40%，二乙二醇单乙基醚 25.30%。

[0064] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 44.21nm。

[0065] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 44.21nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 30mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油，二乙二醇单乙基醚不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0066] 实施例 5

[0067] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0068] 灯盏花素磷脂复合物 5.40%，亚油酸甘油酯 18.96%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 37.82%，丙二醇 37.82%。

[0069] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 26.37nm。

[0070] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 26.37nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 30mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0071] 实施例 6

[0072] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0073] 灯盏花素磷脂复合物 4.8%，亚油酸甘油酯 13.18%，中链脂肪酸 甘油三酯 13.18%，

聚乙二醇 400 27.54%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 22.95%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.47%，二乙二醇单乙基醚 6.88%。

[0074] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 35.50nm。

[0075] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 35.50nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 32mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂和助表面活性剂如：辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇 400，二乙二醇单乙基醚不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0076] 实施例 7

[0077] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0078] 灯盏花素磷脂复合物 5.8%，亚油酸甘油酯 14.3%，中链脂肪酸甘油三酯 14.3%，聚氧乙烯蓖麻油 24.98%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 8.32%，聚乙二醇 400 33.3%。

[0079] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 36.5nm。

[0080] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 36.5nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 32mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 400 不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0081] 实施例 8

[0082] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0083] 灯盏花素磷脂复合物 4.5%，亚油酸甘油酯 14.3%，中链脂肪酸甘油三酯 14.3%，聚

氧乙烯蓖麻油 16.7%, 聚山梨酯 80 16.7%, 聚乙二醇 400 33.5%。

[0084] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后, 采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 27.76nm。稀释后微乳液的粒径在 0, 1, 2, 4, 8 小时时粒径分别为 27.76、27.36、28.99、29.0、29.11, 无显著性变化。

[0085] 本实施例的有益效果为: (1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 27.76nm 的 O/W 微乳液中, 由于粒径小, 药物分散程度高, 从而增加了药物的吸收程度, 提高其生物利用度; (2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物, 文献【石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究, 中国中药杂志, 2009, 34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$, 本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 30mg/g, 提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率; (3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中, 从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解, 同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性, 改善了灯盏花素肠粘膜通透性, 提高了灯盏花素的口服生物利用度; (4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯 80、聚乙二醇不仅具有改变细胞膜流动性, 提高药物膜渗透性, 而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用, 提高其吸收转运的作用, 从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0086] 实施例 9

[0087] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0088] 灯盏花素磷脂复合物 4.7%, 月桂酸聚乙二醇甘油酯 28.6%, 聚山梨酯 80 11.1%, 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.1%, 聚乙二醇 400 44.5%。

[0089] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后, 采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 39.31nm。

[0090] 本实施例的有益效果为: (1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 39.31nm 的 O/W 微乳液中, 由于粒径小, 药物分散程度高, 从而增加了药物的吸收程度, 提高其生物利用度; (2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物, 文献【石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究, 中国中药杂志, 2009, 34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$, 本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 31mg/g, 提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率; (3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中, 从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解, 同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性, 改善了灯盏花素肠粘膜通透性, 提高了灯盏花素的口服生物利用度; (4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚山梨酯 80、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 400 不仅具有改变细胞膜流动性, 提高药物膜渗透性, 而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用, 提高其吸收转运的作用, 从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0091] 实施例 10

[0092] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0093] 灯盏花素磷脂复合物 6.0%, 油酸乙酯 23.80%, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 34.50%, 辛酸

癸酸聚乙二醇甘油酯 11.90%, 二乙二醇单乙基醚 23.80%。

[0094] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后, 采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 35.28nm。

[0095] 本实施例的有益效果为: (1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 35.28nm 的 O/W 微乳液中, 由于粒径小, 药物分散程度高, 从而增加了药物的吸收程度, 提高其生物利用度; (2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物, 文献【石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究, 中国中药杂志, 2009, 34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$, 本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 40mg/g, 提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率; (3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中, 从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解, 同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性, 改善了灯盏花素肠粘膜通透性, 提高了灯盏花素的口服生物利用度; (4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、二乙二醇单乙基醚不仅具有改变细胞膜流动性, 提高药物膜渗透性, 而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用, 提高其吸收转运的作用, 从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0096] 实施例 11

[0097] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0098] 灯盏花素磷脂复合物 0.8%, 亚油酸甘油酯 15.0%, 中链脂肪酸甘油三酯 15.0%, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 27.7%, 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 13.8%, 异丙醇 27.7%。

[0099] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后, 采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 25.38nm。

[0100] 本实施例的有益效果为: (1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 25.38nm 的 O/W 微乳液中, 由于粒径小, 药物分散程度高, 从而增加了药物的吸收程度, 提高其生物利用度; (2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物, 文献【石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究, 中国中药杂志, 2009, 34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$, 本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 5mg/g, 提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率; (3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中, 从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解, 同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性, 改善了灯盏花素肠粘膜通透性, 提高了灯盏花素的口服生物利用度; (4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯不仅具有改变细胞膜流动性, 提高药物膜渗透性, 而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用, 提高其吸收转运的作用, 从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0101] 实施例 12

[0102] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0103] 灯盏花素磷脂复合物 6.0%, 油酸乙酯 23.80%, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 34.50%, 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.90%, 聚乙二醇 20023.80%。

[0104] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后,采用马尔文粒度电位测定仪(Nano-ZS90)测定粒径分布为 36.65nm。

[0105] 本实施例的有益效果为:(1)本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 36.65nm 的 O/W 微乳液中,由于粒径小,药物分散程度高,从而增加了药物的吸收程度,提高其生物利用度;(2)灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物,文献【石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究,中国中药杂志,2009,34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$,本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 40mg/g,提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率;(3)灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中,从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解,同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性,改善了灯盏花素肠粘膜通透性,提高了灯盏花素的口服生物利用度;(4)本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 200 不仅具有改变细胞膜流动性,提高药物膜渗透性,而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用,提高其吸收转运的作用,从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0106] 实施例 13

[0107] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0108] 灯盏花素磷脂复合物 4.76%,油酸乙酯 15.87%,亚油酸乙酯 15.87%,椰子油 C8/C10 聚乙醇甘油酯 31.75%,二甲基异山梨酯 31.75%。

[0109] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后,采用马尔文粒度电位测定仪(Nano-ZS90)测定粒径分布为 32.35nm。

[0110] 本实施例的有益效果为:(1)本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 32.35nm 的 O/W 微乳液中,由于粒径小,药物分散程度高,从而增加了药物的吸收程度,提高其生物利用度;(2)灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物,文献【石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究,中国中药杂志,2009,34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$,本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 31.7mg/g,提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率;(3)灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中,从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解,同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性,改善了灯盏花素肠粘膜通透性,提高了灯盏花素的口服生物利用度;(4)本实施例自微乳处方中包含的表面活性剂和助表面活性剂椰子油 C8/C10 聚乙醇甘油酯不仅具有改变细胞膜流动性,提高药物膜渗透性,而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用,提高其吸收转运的作用,从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0111] 实施例 14

[0112] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比:

[0113] 灯盏花素磷脂复合物 4.5%,油酸 14.33%,Captex355 14.33%,聚氧乙烯蓖麻油 22.28%,聚山梨酯 80 11.14%,丙二醇 33.42%。

[0114] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后,采用马尔文粒度电位测定仪(Nano-ZS90)

测定粒径分布为 34.28nm。

[0115] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 34.28nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7)：843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 30mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂和助表面活性剂如：聚山梨酯 80、聚氧乙烯蓖麻油不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0116] 实施例 15

[0117] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0118] 灯盏花素磷脂复合物 5.34%，亚油酸甘油酯 12.91%，维生素 E 12.91%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 22.95%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.47%，聚乙二醇 400 27.54%，二乙二醇单乙基醚 6.88%。

[0119] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后，采用马尔文粒度电位测定仪 (Nano-ZS90) 测定粒径分布为 38.54nm。

[0120] 本实施例的有益效果为：(1) 本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 38.54nm 的 O/W 微乳液中，由于粒径小，药物分散程度高，从而增加了药物的吸收程度，提高其生物利用度；(2) 灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物，文献【石森林，徐莲英，毛展凯，等．灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究，中国中药杂志，2009，34(7)：843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$ ，本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 35.6mg/g，提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率；(3) 灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中，从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解，同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性，改善了灯盏花素肠粘膜通透性，提高了灯盏花素的口服生物利用度；(4) 本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂和助表面活性剂如：辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇 400，二乙二醇单乙基醚不仅具有改变细胞膜流动性，提高药物膜渗透性，而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用，同时维生素 E 的存在还可以防止药物和磷脂的氧化和分解，提高其吸收转运的作用，从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0121] 实施例 16

[0122] 一种灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物的处方组分及其重量百分比：

[0123] 灯盏花素磷脂复合物 5.32%，亚油酸甘油酯 12.63%，中链脂肪酸甘油三酯 12.63%，聚氧乙烯氢化蓖麻油 20.72%，辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 11.10%，聚乙二醇

40037.6%。

[0124] 制备方法同实施例 1。水稀释 100 倍后,采用马尔文粒度电位测定仪(Nano-ZS90)测定粒径分布为 32.97nm。

[0125] 本实施例的有益效果为:(1)本发明制备的灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物吸收胃肠道水分后形成 32.97nm 的 O/W 微乳液中,由于粒径小,药物分散程度高,从而增加了药物的吸收程度,提高其生物利用度;(2)灯盏花素为水难溶、脂难溶性化合物,文献【石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素理化性质及其稳定性影响因素研究,中国中药杂志,2009,34(7):843-847】报道灯盏花素在水中溶解度约为为 $(79.35 \pm 0.68) \mu\text{g/mL}$,本实施例中灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物中灯盏花素的含量为 35.5mg/g,提高了灯盏花素在胃肠液中的溶解度和溶出速率;(3)灯盏花素磷脂复合物自微乳组合物口服后形成的微乳液将灯盏花素包封于内油相及表面活性剂层中,从而保护灯盏花素免于胃肠道中酸和酶的降解,同时磷脂复合物提高了灯盏花素的脂溶性,改善了灯盏花素肠粘膜通透性,提高了灯盏花素的口服生物利用度;(4)本实施例自微乳处方中包含的多种表面活性剂或助表面活性剂如聚氧乙烯氢化蓖麻油、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇 400 不仅具有改变细胞膜流动性,提高药物膜渗透性,而且可以抑制肠道上皮细胞膜上外排蛋白对灯盏花素的外排作用,提高其吸收转运的作用,从而提高了灯盏花素口服生物利用度。

[0126] 实施例 17

[0127] 取灯盏花素 0.5g,加入 50ml 的四氢呋喃,加入蛋黄卵磷脂 0.4g 和 0.05g 亚硫酸氢钠,50℃水浴加热,磁力搅拌,保温 50℃反应 0.5 小时后,过滤除去亚硫酸氢钠,滤液减压除去四氢呋喃,得黄褐色固体物质,40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0128] 实施例 18

[0129] 取灯盏花素 0.5g,加入 50ml 的四氢呋喃,加入蛋黄卵磷脂 0.1g,二棕榈酰磷脂酰胆碱 0.15g 和 0.05g 维生素 E,50℃水浴加热,磁力搅拌,保温 50℃反应 2 小时后,减压除去四氢呋喃,得黄褐色固体物质,40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0130] 实施例 19

[0131] 取灯盏花素 0.9g,加入 30ml 的四氢呋喃和甲醇(四氢呋喃:甲醇体积比为 1:1),加入蛋黄卵磷脂 0.9g 和 0.09g 维生素 E,50℃水浴加热,磁力搅拌,保温 50℃反应 0.5 小时后,减压除去四氢呋喃和甲醇的混合溶液,得黄褐色固体物质,40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0132] 实施例 20

[0133] 取灯盏花素 0.5g,加入 50ml 的三氯甲烷,加入蛋黄卵磷脂 0.5g 和 0.05g 维生素 E,50℃水浴加热,磁力搅拌,保温 50℃反应 0.5 小时后,减压除去三氯甲烷,得黄褐色固体物质,40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0134] 实施例 21

[0135] 取灯盏花素 0.5g,加入 50ml 的乙酸乙酯,加入蛋黄卵磷脂 0.5g 和 0.05g 维生素 E,50℃水浴加热,磁力搅拌,保温 50℃反应 0.5 小时后,减压除去乙酸乙酯,得黄褐色固体物质,40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

[0136] 实施例 22

[0137] 取灯盏花素 0.5g,加入 50ml 的二氧六环,加入蛋黄卵磷脂 0.5g 和 0.05g 的亚硫酸

氢钠, 50℃水浴加热, 磁力搅拌, 保温 50℃反应 0.5 小时后, 过滤除去亚硫酸氢钠, 滤液减压除去二氧六环, 得黄褐色固体物, 40℃真空干燥即得灯盏花素磷脂复合物。

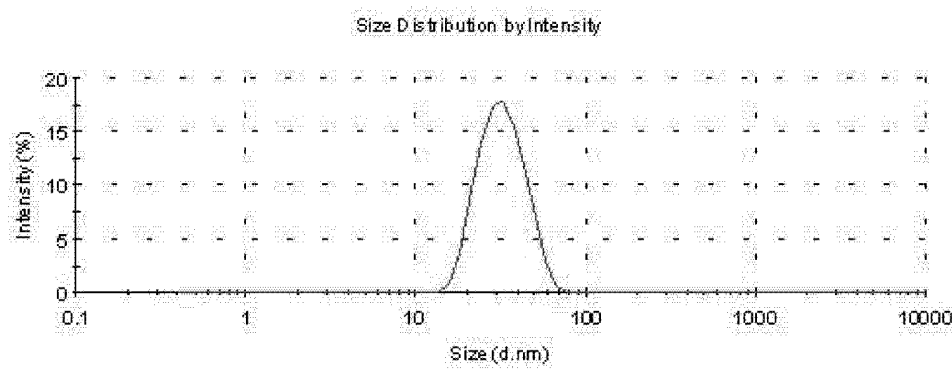


图 1

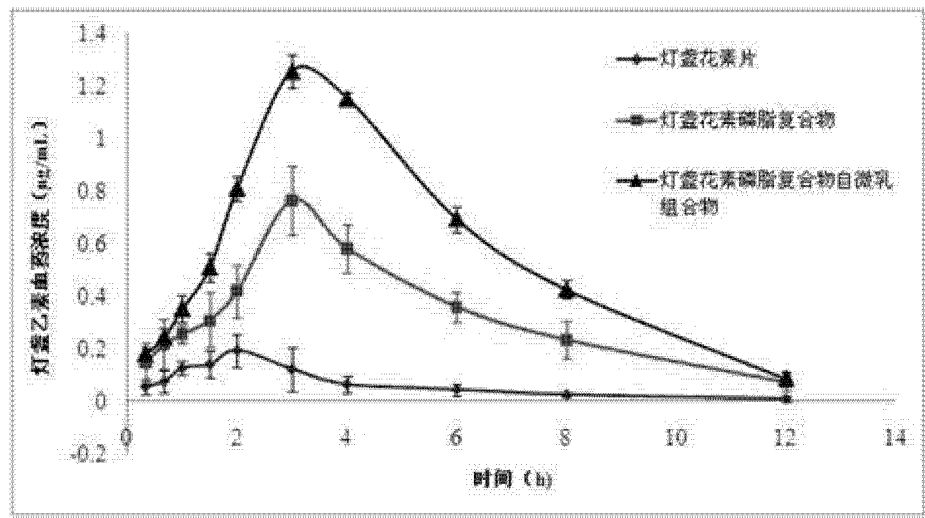


图 2