



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101703462 A

(43) 申请公布日 2010.05.12

(21) 申请号 200910223301.X

(22) 申请日 2009.11.17

(71) 申请人 佟丽

地址 100875 北京市海淀区新街口外大街
19 号北京师范大学生命科学院

申请人 常菁

(72) 发明人 佟丽 常菁

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/127(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

冬凌草乙素高度分散制剂

(57) 摘要

本发明公开了冬凌草乙素高度分散制剂,剂型选自脂质体、非离子表面活性剂泡囊、微粒、纳米粒、乳剂、胶束、纳米凝胶、固体分散体制剂。该制剂稳定性好,粒径小,可用于静脉注射、肌肉注射或口服。由于制剂的高度分散性,能提高冬凌草乙素的生物利用度、缓控释性或靶向性,有利于肿瘤或其他疾病的治疗。

1. 一种冬凌草乙素高度分散制剂。
2. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,其粒子直径小于 1 微米。
3. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型选自脂质体、非离子表面活性剂泡囊、微粒、纳米粒、乳剂、胶束、纳米凝胶、固体分散体制剂。
4. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是脂质体。
5. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是乳剂。
6. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是微粒,并选自聚合物微粒和脂质微粒。
7. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是纳米粒,并选自聚合物纳米粒和脂质纳米粒。
8. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是聚合物胶束。
9. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,剂型是乳剂,并且每 100ml 冬凌草乙素乳剂中含有 0.01%~20% (重量) 的冬凌草乙素,5%~60% (重量) 的油脂,0.5%~30% (重量) 的乳化剂。
10. 如权利要求 1 所述的冬凌草乙素高度分散制剂,是固体分散体制剂。

冬凌草乙素高度分散制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药领域,特别涉及一种冬凌草乙素高度分散制剂。

背景技术

[0002] 冬凌草乙素是从冬凌草中提取的一种烯类二萜。冬凌草又名冰凌草,具有清热解毒、消炎止痛之功效,产于我国河南、河北、山西、四川等地,也是民间治疗食管癌和胃癌的一种草药。1991 年我国卫生部批准将冬凌草干燥叶及地上部分作为中药材,收入部颁中药材标准。我国从二十世纪 70 年代起对冬凌草的化学成分、药理作用及临床应用开始研究,并提取得到冬凌草乙素。

[0003] 体内外抗癌实验表明,冬凌草乙素对很多癌细胞系都有明显的抑制杀灭作用。冬凌草乙素对体外培养的艾氏腹水瘤腹水型细胞有明显细胞毒性,其 50% 抑制浓度为 0.5 μ g/ml。冬凌草乙素对多种移植性肿瘤有抑制作用,它对小白鼠艾氏腹水瘤, S180 肝癌及 L1 型腹水型癌均有明显抗肿瘤作用,使存活期明显延长,并使部分动物长期存活,对网织细胞肉瘤及肝癌实体型亦有明显抗肿瘤作用(张覃沐等,冬凌草乙素药理作用之研究,河南医学院学报,1979, (1):10;张覃沐等,冬凌草中又一抗肿瘤有效成份—冬凌草乙素,科学通报,1980, (22):1051)。

[0004] 冬凌草乙素能以时间、剂量方式显著抑制人骨髓瘤细胞系 K562 和 HL-60 细胞的增殖并诱导凋亡。用冬凌草乙素处理细胞 48~72h 后,可以清楚地观察到细胞凋亡。凋亡发生时, caspase-3 酶原蛋白 (32 \times 103) 分裂出 17 \times 103 亚单位,同时相对分子质量为 116 \times 103 的 PARP 分裂产生 89 \times 103 组分。冬凌草乙素处理细胞 24~48h 后, Bcl-2 表达下调而 Bax 表达上调 (Liu JJ, et al. Oncol Rep, 2005, 13(4):653)。冬凌草乙素显著抑制人肝癌细胞系 QGY-7701 和 HepG-2 细胞增殖并诱导凋亡,其机制是 Survivin 和 Bcl-2 表达下调及 Bax 表达上调 (Zhang JF, et al. Dig Liver Dis, 2007, 39(2):160)。

[0005] 冬凌草乙素为白色结晶性粉末,不溶于水,溶于乙醇等溶剂。如果采用冬凌草乙素乙醇溶液静脉注射,大量乙醇对人体产生一定刺激,产生静脉炎等炎症反应,影响了患者适应性,有时会很难给药。

[0006] 药物制剂的剂型有很多种,如常用的片剂、胶囊、微丸、混悬液等,但高度分散制剂对于脂溶性药物的给药有特殊优势。高度分散制剂包括脂质体、非离子表面活性剂泡囊、微粒、纳米粒、乳剂、胶束、纳米凝胶、固体分散制剂等。

[0007] 脂质体 (Liposomes) 是一种由磷脂双分子层构成的泡囊 (Vesicles), 是一种可以在水溶液中高度分散的传递系统,可以作为很多种药物的载体。它的高度分散性使其在体内具有靶向、缓释等效果,口服具有淋巴趋向性,较易携带药物穿越血脑屏障,容易通过融合、内吞等途径进入细胞内 (Lasic DD and Papahadjopoulos D. Liposomes revisited. Science, 1995, 267:1275)。修饰后的磷脂组成的脂质体还可以有体内长循环、温度靶向、pH 靶向、磁靶向、主动靶向等功能。脂质体的局部 (眼、鼻、皮肤) 给药有生物相容性好、促进药物渗透的作用。脂质体还是生物化学和分子生物学研究领域经常使用的一种转染试

剂,现在还是基因治疗的一种重要载体 (Kikuchi H, et al. Gene delivery using liposome technology. *J Controlled Rel*, 1999, 62 :269)。

[0008] 脂质体泡囊的磷脂双分子层膜将内部包裹的水相和外部水相隔开,双分子层内呈疏水性。药物根据其物理化学性质的不同分别包裹在内水相或膜中。一般地,水溶性药物在内水相中;脂溶性药物在膜层中。脂质体的制备是磷脂分子在水中自组装的过程,内外水相的体积比例不能很大。这些因素决定了大部分水溶性药物的包裹率较低 ($< 50\%$),有时还会很低 ($< 5\%$),并且包裹的药物有渗漏到外水相的可能。如果有合适的脂溶性基团(如脂肪链),脂溶性药物分子就可插入到磷脂双分子层中,结合比较牢固,药物分子不容易脱掉,所以药物的包裹率较高。因此为了增加某些水溶性药物在脂质体中的包裹率,人们往往采用了制备成带有长脂肪链的脂溶性前体药物的方式 (Gulati M, et al. Lipophilic drug derivatives in liposomes. *Int J Pharm*, 1998, 165 :129)。

[0009] 非离子表面活性剂泡囊 (Niosomes) 是指某些非离子表面活性剂(如司盘 60)在一定条件下在水中自组装成泡囊结构,类似脂质体。它同样可以作为药物载体,具有类似脂质体的一些体内外特征 (Uchegbu IF, Vyas SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *Int J Pharm*, 1998, 172 :33-70)。

[0010] 微粒 (Microparticles) 一般指粒径在微米级的粒子,范围可从 1 微米到 1000 微米。由于其高度分散性,在体内可产生黏附,高的表面积也有助于药物特别是脂溶性药物的溶出,也能产生控释效果 (Hombreiro-Perez M, et al. Non-degradable microparticles containing a hydrophilic and/or a lipophilic drug: preparation, characterization and drug release modeling. *J Controlled Rel*, 2003, 88 :413-428)。微球 (Microspheres) 一般指药物溶解或分散在基质中的微粒 (Freiberg S, Zhu XX. Polymer microspheres for controlled drug release. *Int J Pharm*, 2004, 282 :1-18)。将固体药物或液体药物作囊心物包裹而成药库型微小胶囊称微囊 (Microcapsules) (陆彬主编. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社, 1998)。

[0011] 纳米粒 (Nanoparticles) 一般指是纳米级分散的固体粒子,由于其高度分散性,它作为药物载体有提高药物生物利用度、增强靶向性等特点。固体脂质纳米粒 (SLN) 采用人体相容的脂质材料作为主要辅料形成纳米粒,具有普通纳米粒的特点和生物相容性好的特点,近年来研究较多。纳米囊 (Nanocapsules) 特指药物包裹在成膜材料中形成的纳米粒子,同样具有纳米粒的体内外特点 (Kreuter J. Nanoparticles—a historical perspective. *Int J Pharm*, 2007, 331 :1-10)。

[0012] 乳剂 (emulsions) 系指互不相溶的两相液体混合,其中一相液体以液滴状态分散于另一相中形成的非均匀相液体分散体系。乳剂液滴大小一般在 0.1 ~ 10 微米之间。乳剂中的液滴分散度很大,药物吸收和药效的发挥很快,有利于提高生物利用度;脂溶性药物制成乳剂能保证剂量准确,而且使用方便;静脉注射乳剂注射后分布较快、药效高、有靶向性;静脉营养乳剂可以提供高能量。口服乳剂容易被淋巴系统摄取,静脉注射乳剂在体内可以被网状内皮系统吞噬(如肝、脾、肾),具有靶向性。因此乳剂是抗癌药物常采用的剂型,如鸦胆子油乳、氟尿嘧啶乳剂、康莱特注射液等。乳剂中的油脂还可以提供一定营养能量。纳米乳 (Nanoemulsions) 是指粒径在 200 纳米以下的乳滴组成的体系,可以将脂溶性药物包裹在乳滴中。由于其高度分散性,它作为药物载体同样有提高药物生物利用度、

增强靶向性等特点。而微乳 (Microemulsions) 是指粒径在 100 纳米以下的乳滴组成的体系,同样具有纳米乳的特点。(Solans C, et al.Nano-emulsions.Curr Opin Colloid Interface Sci,2005,10 :102-110 ;Kawakami K, et al.Microemulsion formulation for enhancedabsorption of poorly soluble drugs II.In vivo study.J Controlled Rel, 2002,81 :75-82)

[0013] 胶束 (Micelles) 对药物,特别是脂溶性药物有很好的增溶作用,可用作药物传递系统 (Rangel-Yagui CO,et al.Micellar solubilization of drugs.J PharmPharmaceut Sci,2005,8 :147-163)。近年来,聚合物胶束作为传递系统的作用越来越受到重视 (Torchilin VP.Micellar nanocarriers :Pharmaceuticalperspectives.Pharm Res, 2007,24 :1-16)。

[0014] 纳米凝胶 (Nanogels) 是近年来开始被研究的一种纳米传递系统,药物包裹在内部,并显示出纳米粒子的体内外特点 (Xu D-M, et al.Size-dependentproperties of M-PEIs nanogels for gene delivery in cancer cells.Int J Pharm,2007,338 : 291-296)。

[0015] 固体分散体指药物以微粒、微晶或分子状态等形式均匀分散在固态载体物质中的体系。固体分散体能够增加一些难溶性药物的溶解度和释放速度、提高口服生物利用度。

发明内容

[0016] 本发明人出乎意料地发现将冬凌草乙素制备成高度分散制剂后,具有突出的优势。由于高度分散制剂的特点,冬凌草乙素可以充分发挥其治疗特点,例如增强药物的生物利用度、缓控释、靶向等,根据具体剂型和处方组成呈现不同的特点。因此本发明人设计了本发明。

[0017] 本发明中的冬凌草乙素高度分散制剂,其粒子成高度分散状态,一般地粒子直径小于 1000 微米,优选的粒子直径小于 100 微米,更优选的粒子直径小于 1 微米,进一步优选的是小于 0.5 微米,更进一步优选的是小于 0.2 微米。高度分散制剂一般以水性分散液的形式存在并给药,也可以经过适当处理如干燥过程获得固态或半固态形式。高度分散制剂的剂型选自脂质体、非离子表面活性剂泡囊、微粒、纳米粒、乳剂、胶束、纳米凝胶、固体分散体制剂,优选自脂质体、纳米粒、乳剂、固体分散体制剂。高度分散制剂根据其具体组成和给药途径,在体内会表现出促吸收、靶向、缓释或控释等作用。

[0018] 本发明中冬凌草乙素乳剂,其粒子大小没有限制,优选自微乳或纳米乳。本发明中冬凌草乙素胶束,优选的是聚合物胶束。

[0019] 冬凌草乙素脂质体制备方法可参考相关文献和专业技术 (如 :New RRCed. Liposome :a practical approach.Oxford :Oxford University Press,1990 ;邓英杰. 脂质体技术. 北京 :人民卫生出版社,2007),包括薄膜分散法、反相蒸发法、注入法、冷冻干燥法、冻融法等。一般地,如果采用薄膜分散法制备脂质体,可以将冬凌草乙素与磷脂等膜材共同溶于有机溶剂,盛入烧瓶中,减压旋转蒸发,得到一层薄膜,然后加入水或适当缓冲液,进行振荡和超声,直至形成均匀的混悬液。如果超声时间延长,还可能得到纳米级分散系统。如果采用反相蒸发法制备脂质体,可以将冬凌草乙素与磷脂等膜材共同溶于有机溶剂,加入水或缓冲液,高速搅拌或超声制备成乳剂,然后减压旋转蒸发,得到凝胶态物质,然后

加入水或适当缓冲液或不加,继续减压旋转蒸发,直至形成均匀的脂质体混悬液。脂质体混悬液还可以选择适当处方并在适当条件下进行冷冻干燥或喷雾干燥,形成固态,这样可以保证制剂的稳定性,临用前加入水溶液振摇即可得到脂质体混悬液。运用相近的技术可以获得冬凌草乙素非离子表面活性剂泡囊。选择合适的处方和工艺就可以得到较理想的冬凌草乙素脂质体和非离子表面活性剂泡囊。

[0020] 冬凌草乙素微粒包括微球和微囊。微球的制备方法可参考相关文献和专业技术。一般地,可将药物与聚合物共同溶于有机溶剂中,然后利用 O/W 乳化法制备得到微球。还有很多其他制备微球的方法,在许多文献中都可以找到(如:Freiberg S, Zhu XX. Polymer microspheres for controlled drug release. Int J Pharm, 2004, 282:1-18),包括单体聚合法、溶剂挥发法、喷雾干燥法。微囊的制备方法包括相分离法、液中干燥法、喷雾干燥法等(如:陆彬主编. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社,1998)。选择合适的处方和工艺就可以得到较理想的冬凌草乙素微粒。

[0021] 冬凌草乙素纳米粒制备方法有很多种,文献也很多,根据纳米粒的材料和要求不同,可参考相关文献和专业技术。一般地,聚合物纳米粒的制备方法包括聚合法、沉淀法、溶剂挥发法、盐析法;固体脂质纳米粒(SLN)的制备方法包括高压乳匀法、微乳法、溶剂挥发法;无机纳米粒的制备方法包括沉淀法。纳米囊的方法一般地包括单体界面聚合法和聚合物界面纳米沉积法。冬凌草乙素纳米粒混悬液还可以选择适当处方并在适当条件下进行冷冻干燥或喷雾干燥,形成固体粉末状,这样可以保证制剂的稳定性,临用前加入水溶液振摇即可得到纳米粒混悬液。选择合适的处方和工艺就可以得到较理想的冬凌草乙素纳米粒。

[0022] 固体脂质纳米粒作为冬凌草乙素纳米粒剂型的优选。一般地,将冬凌草乙素与常温下为固态的脂质,如磷脂、脂肪酸、甘油酯,共同加热熔融,然后加入水或适当缓冲液,在加热情况下在高压乳匀机上循环乳化多次,形成纳米分散的乳滴,迅速冷却,使之固化,即得到冬凌草乙素固体脂质纳米粒。用微乳法也可制得冬凌草乙素固体脂质纳米粒。

[0023] 冬凌草乙素乳剂制备方法可参考相关文献和专业技术(如:陆彬主编. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社,1998)。一般地,需要添加乳化剂、油相,采用各种乳化设备(如电动搅拌器、胶体磨、超声波乳化器、高速搅拌器、高压乳匀机)进行分散制得。选择适当处方后,乳剂还可以干燥形成干乳,临用前配置重新形成乳剂。设计适当处方后,还可以制备得到自乳化系统(如:Gursoy RN, et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. Biomed Pharmacother, 2004, 58:173-182)。纳米乳和微乳是较特殊的乳剂。纳米乳的粒径主要分布在 200nm 以下;而微乳的粒径主要分布在 100nm 以下。冬凌草乙素纳米乳制备参考相应文献(如:Solans C, et al. Nano-emulsions. Curr Opin Colloid Interface Sci, 2005, 10:102-110)。冬凌草乙素微乳制备可以参考相应文献。一般地,在微乳中包括乳化剂、助乳化剂、助溶剂、油相、水相、药物。一般在选择合适的处方后,即可容易地形成微乳。如果选择合适的处方,一般包括乳化剂、助乳化剂、助溶剂、油相,还可以组成自微乳化系统,在加入适量水溶液后,系统可以自行分散成微乳。选择合适的处方和工艺就可以得到较理想的冬凌草乙素乳剂。

[0024] 本发明中的冬凌草乙素乳剂中含有 0.01%~20% (重量) 的冬凌草乙素, 5%~60% (重量) 的油脂, 0.5%~30% (重量) 的乳化剂;优选的是含有 0.1%~10% (重量)

的冬凌草乙素,5%~50%(重量)的油脂,1%~20%(重量)的乳化剂;更优选的是含有1%~5%(重量)的冬凌草乙素,10%~40%(重量)的油脂,2%~10%(重量)的乳化剂。

[0025] 冬凌草乙素胶束制备可以参考相应文献。聚合物胶束在本发明中作为优选,其制备方法参考相应文献(如:Torchilin VP. Micellar nanocarriers: Pharmaceutical perspectives. Pharm Res, 2007, 24: 1-16),一般地包括透析法、乳化法、薄膜分散法。选择合适的处方和工艺就可以得到较理想的冬凌草乙素胶束。

[0026] 冬凌草乙素纳米凝胶制备可以参考相应文献(如:Shin Y, et al. Hybrid nanogels for sustainable positive thermosensitive drug release. J Controlled Rel, 2001, 73: 1-6)。一般采用具有两亲性的共聚物分散在水中形成。

[0027] 冬凌草乙素固体分散体制剂中的冬凌草乙素固体分散体的成分包括冬凌草乙素和作为载体的辅料。其中辅料选自能和冬凌草乙素混合均匀的各种辅料,优选自水溶性辅料、胃溶性辅料、肠溶性辅料,更优选自水溶性辅料。水溶性辅料选自聚乙二醇类化合物、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类化合物、糖类化合物、醇类化合物、有机酸类化合物、表面活性剂。聚乙二醇类化合物选自分子量大于1000的聚乙二醇,具体如聚乙二醇1500、聚乙二醇2000、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙二醇12000,优选自聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000。聚乙烯吡咯烷酮类化合物选自聚乙烯吡咯烷酮K15、聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮K90。纤维素类化合物选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素。糖类化合物选自右旋糖、半乳糖、葡萄糖、葡聚糖、蔗糖、乳糖、果糖、木糖。醇类化合物选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、肌醇、乳糖醇、麦芽糖醇、聚乙烯醇。有机酸类化合物选自柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、胆酸、脱氧胆酸、苹果酸。表面活性剂选自泊洛沙姆、卖泽、磷脂、蔗糖脂肪酸酯。胃溶性辅料选自聚丙烯酸树脂IV号和相应的优特奇(Eudragit)系列中的胃溶性聚丙烯酸树脂,如Eudragit E 100。肠溶性辅料选自可在肠内溶解的材料,具体选自羟丙甲纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯、醋酸纤维素酞酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂II号、聚丙烯酸树脂III号、Eudragit L和S系列聚丙烯酸树脂。上述辅料可单独使用,也可混合使用。固体分散体的制备方法根据不同材料组合可以选自熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、溶剂-喷雾(冷冻)干燥法、研磨法。采用参考公开资料或用本专业领域现有的常规技术可获得满意的冬凌草乙素固体分散体。冬凌草乙素固体分散体制剂的剂型选自片剂、胶囊剂、颗粒剂、干混悬剂、滴丸剂。

[0028] 本发明中冬凌草乙素高度分散制剂,如果其组成或表面吸附有高度亲水的分子或分子片断,由于在体外环境或体内环境可以形成亲水性保护层,可以阻滞粒子间的聚合或在体内阻滞调理化作用而获得长循环效果。常用的亲水性分子或分子片断是聚乙二醇(PEG)。在本发明中,可以采用添加带有聚乙二醇链的脂肪类衍生物如聚乙二醇化磷脂、聚乙二醇化胆固醇、聚山梨酯的方法制备得到表面亲水的冬凌草乙素的高度分散制剂。

具体实施方式

[0029] 实施例1、冬凌草乙素脂质体

[0030] 取冬凌草乙素(20mg)、大豆磷脂(0.15g)于200ml烧瓶中,用15ml二氯甲烷溶解,减压旋转蒸发,得到一层有机脂溶性膜,加入pH7.4的磷酸盐缓冲液10ml,振荡,大部分膜

脱落,热水浴超声,直至得到均匀混悬液,显微镜下观察,大部分粒子直径小于 5 微米,即为冬凌草乙素脂质体。

[0031] 实施例 2、冬凌草乙素非离子表面活性剂泡囊

[0032] 取冬凌草乙素 (30mg)、司盘 60 (0.08g) 于 250ml 烧瓶中,用 20ml 二氯甲烷溶解,减压旋转蒸发,得到一层有机脂溶性膜,加入 pH7.4 的 Tris 缓冲液 10ml,振荡,大部分膜脱落,超声,直至得到冬凌草乙素非离子表面活性剂泡囊的均匀混悬液,粒度分析仪检测,平均粒径为 465nm。

[0033] 实施例 3、冬凌草乙素长循环脂质体

[0034] 取冬凌草乙素 (50mg)、大豆磷脂 (0.15g)、PEG 化二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 (PEG-DSPE) (0.02g) 于烧瓶中,用 20ml 氯仿:异丙醚 (1 : 1, v/v) 溶解,加入适量蒸馏水,超声使其成为乳剂,减压旋转蒸发,得到凝胶态物质,加入少量水,继续减压旋转蒸发,凝胶态物质脱落并分散成均匀混悬液,显微镜下观察,大部分粒子直径小于 2 微米,即为冬凌草乙素长循环脂质体。

[0035] 实施例 4、冬凌草乙素纳米粒

[0036] 取冬凌草乙素 (50mg)、单硬脂酸甘油酯 (0.7g)、吐温 80 (0.03g) 于烧杯中加热至 80℃,逐渐加入含十二烷基硫酸钠 (10mg) 的 80℃ 水 (10ml),保持温度不变,呈透明液体。再将其用注射器注入到高速搅拌的 0℃ 水中,呈透明液体。在原子力显微镜下观察,多为 100 纳米以下的粒子。该冬凌草乙素固体脂质纳米粒混悬液可常温放置 10 天未见沉淀析出。该固体脂质纳米粒混悬液添加适当保护剂后冻干成固体粉末,临用前加入水,即成冬凌草乙素固体脂质纳米粒混悬液。

[0037] 实施例 5、冬凌草乙素微球

[0038] 取冬凌草乙素 (50mg)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) (0.5g) 溶于 5ml 二氯甲烷中,加入 3% 的聚乙烯醇 (PVA) 水溶液 (20ml),高速搅拌,形成乳液,转移至 30ml 的 3% PVA 水溶液中,在室温下,搅拌 4 小时,挥发二氯甲烷,微球固化。离心微球混悬液,所得微球以蒸馏水洗涤 3 次,加入适量甘露醇,冷冻干燥,即得到白色粉末。用少量水分散后,可在显微镜下观察到 10 微米以下的圆整微球,即为冬凌草乙素微球。

[0039] 实施例 6、冬凌草乙素乳剂

[0040] 取冬凌草乙素、泊洛沙姆 P188、玉米油、丙二醇加热,全溶,溶液缓慢滴入搅拌着的 pH7.4 磷酸缓冲液中,得到乳剂。该乳剂经过高压乳匀机循环乳化 3 次,得到乳滴粒径小于 1 微米的乳剂。该乳剂灌封于安瓿内,经过 100℃ 加热 30 分钟加热。取样观察,绝大部分乳滴粒径小于 5 微米。该乳剂在室温放置可保持较长时间稳定。该乳剂可用于静脉注射、肌肉注射,也可以用于口服。

[0041] 实施例 7、冬凌草乙素纳米乳

[0042] 取冬凌草乙素 (50mg) 溶于 5ml 油酸乙酯 / 四氢呋喃混合溶剂中,加入适量聚氧乙烯蓖麻油和单甘酯,加热搅拌成溶液,在高速搅拌条件下,加入约 4ml 水,持续搅拌,得到半透明状分散液体。粒度测定结果表明大部分粒子在 120nm 以下,即为冬凌草乙素纳米乳。

[0043] 实施例 8、冬凌草乙素聚合物胶束

[0044] 取冬凌草乙素 (10mg) 溶于 5ml 二甲基亚砷 (DMSO) 中,加入 50mg 乳酸-羟基乙酸-乙二醇共聚物溶解,放入透析袋中,再放入盛有蒸馏水的烧杯中,搅拌 24 小时,取出透

析袋,测定粒度,大部分粒子在 50nm 以下,即为冬凌草乙素聚合物胶束。

[0045] 实施例 9、冬凌草乙素纳米凝胶

[0046] 取冬凌草乙素 (10mg) 溶于 5ml 二甲基亚砷 (DMSO) 中,加入 40mg 胆固醇基普鲁兰溶解,用微量注射器缓慢注射到水中,测定分散液中的粒子直径,大部分粒子在 80nm 以下,即为冬凌草乙素纳米凝胶。

[0047] 实施例 10、冬凌草乙素固体分散体片剂

[0048] 取 5g 冬凌草乙素溶解在热的 100ml 乙醇中,与 300ml 含 10% 聚乙烯吡咯烷酮 K30 的乙醇溶液混合,然后在旋转蒸发器中减压挥发尽乙醇,得到白色粉末状固体,即为冬凌草乙素的聚乙烯吡咯烷酮固体分散体。该固体分散体能快速溶于水。

[0049] 取上述方法制备得到冬凌草乙素固体分散体 35g,加入微晶纤维素 50g,羧甲基淀粉钠 10g,混匀,再加入 1g 硬脂酸镁,混匀,用 10mm 浅凹冲压片,得到白色光洁片剂,平均片重 380g,含冬凌草乙素 20mg。该片剂依照 2005 年版《中国药典》溶出度测定第二法,选用 900ml 水作溶出介质,转速 50rpm,在 45 分钟取样测定冬凌草乙素溶出量,溶出百分率为 93.1%。