



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101756955 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 201010022823.6

A61P 19/00(2006.01)

(22) 申请日 2010.01.14

A61P 37/02(2006.01)

(71) 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市徐汇区太原路 294 号

(72) 发明人 黄成钢 李志雄 吴斌 范明松

孙兆林 唐意红

(74) 专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限公司

公司 31234

代理人 包文超

(51) Int. Cl.

A61K 31/352(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 5/50(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

知母宁复合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

一种知母宁复合物,由知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺反应制得。该复合物易溶于水,可制成注射水针剂、冻干粉针剂和口服溶液剂等药物制剂。本发明还涉及了知母宁复合物的制备方法和应用,制备过程中所用溶剂无毒无害,易于去除,制备过程简便、高效,成本低,易于产业化。

1. 一种知母宁复合物,由摩尔比为 1 : 0.5-1 : 10 的知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺组成,其特征在于该复合物可溶于水,25℃水中的溶解度大于 10mg/ml。
2. 根据权利要求 1 所述的知母宁复合物,其特征在于在所述的知母宁复合物中,知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺的摩尔比为 1 : 2-1 : 8。
3. 一种知母宁复合物的制备方法,是将知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺混合后,加入水、有机溶剂或有机溶剂的水溶液,经过加热、搅拌或加热和搅拌,使知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺形成复合物,得到透明的溶液 ;之后除去溶剂,即得知母宁复合物。
4. 根据权利要求 3 所述的知母宁复合物的制备方法,其特征在于所述加热的温度为 30℃ -90℃。
5. 根据权利要求 3 所述的知母宁复合物的制备方法,其特征在于所述的有机溶剂选自于 C1-C6 的一元醇、C1-C6 的二元醇或 C1-C6 的多元醇之一或几种。
6. 根据权利要求 3 所述的知母宁复合物的制备方法,其特征在于所述的有机溶剂为甲醇、乙醇或其组合。
7. 根据权利要求 3 所述的知母宁复合物的制备方法,其特征在于有机溶剂的水溶液为 10% -70%, v/v 的乙醇溶液。
8. 一种药物制剂,包括权利要求 1 或 2 所述的知母宁复合物。
9. 根据权利要求 8 所述的药物制剂,其特征在于所述的制剂为溶液型注射剂、粉针剂、片剂、胶囊剂、口服液、糖浆剂或乳剂等药剂学可接受的剂型。
10. 根据权利要求 1 或 2 所述的知母宁复合物,在制备治疗和预防糖尿病、胰岛素增敏、抗病毒、改善呼吸循环系统或增强心肌收缩力药物中的应用。

知母宁复合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种由两种有机分子形成的复合物,尤其涉及一种由知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺形成的复合物,以及该类复合物的制备方法和应用。

背景技术

[0002] 知母宁 (chinonin), 也称芒果苷 (mangiferin)、芒果素或莞知母宁, 主要存在于漆树科 (Anacardiaceae) 植物芒果 (*Mangifera indica* L.) 的果实、叶和树皮, 百合科 (Liliaceae) 植物知母 (*Anemarrhena asphodeloides* Bge.) 的根茎的地上部分, 以及鸢尾科 (Iridaceae) 植物射干 (*Belamcanda chinensis* (L.) DC.) 的花和叶中。

[0003] 知母宁具有广泛的药理作用, 主要有: 1、对中枢神经系统的作用, 知母宁具有清除脑组织中过氧化脂质的作用, 减轻过氧化脂质对神经元的损伤, 从而保护神经元的正常功能。2、对呼吸系统的作用: 知母宁对豚鼠组胺、乙酰胆碱混合引喘有明显延长引喘潜伏期作用; 对小鼠浓氨水引咳可明显延长引咳潜伏期, 并明显减少小鼠咳嗽次数; 对小鼠醋酸所致腹腔毛细血管通透性增高有明显抑制作用; 对小鼠气管酚红排泌有明显促进作用。3、对心血管系统的作用: 知母宁对正常或功能低下的离体 Ringer's 液灌注蛙心均有短暂而确切的增强心肌收缩力的作用, 且该作用不被普萘洛尔所阻断。4、抗病毒作用: 知母宁具有体外抗病毒 (HSV-I) 作用, 空斑减少率为 56.8%, 其抗病毒作用归因于它抑制细胞内病毒复制的能力; 知母宁可改善感染小鼠的临床症状, 减少 14d 内动物的死亡数, 并能延长其平均存活时间。5、抗辐射作用: 知母宁是一种天然的清除自由基的抗氧化剂, 也是一种天然的辐射保护剂, 其分子结构中的 4 个酚羟基具有亲电子能力, 且苯环是良好的能量陷阱, 所以可使生物分子受辐照引发的自由基进行一定的转移, 从而保护生物分子。6、抗肿瘤作用: 知母宁能提高脾脏细胞和腹膜巨噬细胞的细胞毒作用, 对早幼粒白血病细胞 (HL-60) 的细胞生长和增殖有抑制作用, 并呈明显的剂量依赖关系。7、抗糖尿病作用: 口服知母宁后, 正常小鼠血糖水平无变化, 但能降低自发性糖尿病动物模型 KK-Ay 小鼠的血糖浓度, 且血清中胰岛素水平亦有降低趋势, 可能通过胰岛素增敏而显示抗糖尿病活性。8、保肝利胆作用: 知母宁有稳定溶酶体膜的作用, 且对溶酶体酸性磷酸酶活力有直接抑制作用, 知母宁还具有明显的利胆作用, 按 20mg/kg 体重剂量经静脉给药, 受试动物胆汁流量 30min 后开始增加 (增加 190%), 60min 后胆汁分泌量达高峰 (增加 290%), 90min 后开始下降 (增加 220%), 至 240min 后几乎恢复正常。此外, 知母宁还具有抗氧化、抑制骨吸收及免疫调节作用 (天津药学, 2005, 17(2): 50)。

[0004] 知母宁略溶于甲醇、乙醇和水, 可溶于热稀甲醇和热稀乙醇, 不溶于非极性溶剂。在水中的溶解度 (0.111mg/ml) 很小, 而且溶解过程缓慢。当作为药物使用时, 这就影响了吸收速度、起效时间和持续性, 进而严重地影响药效的发挥。由于知母宁难以制成以水为溶剂的注射剂、口服液、合剂和颗粒剂等制剂, 即使制成固体制剂如: 片剂、胶囊剂、颗粒剂等, 也因为溶解度太小, 而在体内的溶出量少, 被体内吸收并发挥作用的则更少, 生物利用度亦低, 所以无法充分发挥药物作用。

[0005] 添加表面活性剂、加热和调节溶液 pH 值等方法虽然可以提高知母宁的溶解度,但这些方面也有许多缺陷。以调节 pH 值增加知母宁的溶解度为例,当知母宁在水中的溶解度达到 3.5mg/ml 时,其水溶液 pH 值要达到 11 以上,大大超出注射液的 pH 值一般为 4-9 的范围,难以在临床上得以应用。加入表面活性剂,如:吐温-80,虽能小幅度增加知母宁在水中的溶解度,但是大剂量使用吐温-80 将会引起过敏性休克和全身过敏反应等不良反应。

[0006] 为了增加知母宁在水中的溶解度,中国发明专利申请 200710088853.5 公开了一种可溶性知母宁包合物及其制备方法,将知母宁包合于羟丙基- β -环糊精内使得芒果苷在水中溶解度达到 35.99mg/ml。但是包合工艺受包合温度、时间、溶液的 pH 值和搅拌速度等诸多因素影响,工艺操作要求严格、生产成本低、产品收率较低。

[0007] 中国发明专利申请 200710129584.2 公开了一种芒果苷盐及其制备方法与用途,将芒果苷和碱性氨基酸或有机胺或无机碱性物质分别溶于溶剂中形成芒果苷溶液和碱性溶液,然后将碱性溶液加入芒果苷溶液,搅拌后用溶剂进行沉淀,得到芒果苷盐。所得到的芒果苷葡甲胺盐溶解度大于 1mg/ml,小于 4mg/ml,属于水微溶物质。为了制得较高浓度的芒果苷溶液,需要使用二甲基亚砜溶解芒果苷,在其后续工艺中,也难以除去二甲基亚砜。研究证明,二甲基亚砜(DMSO)对 9 种不同菌株有明显的诱变性,对染色体损伤也有增强作用,美国环境保护局在 1991 年的最新微核实验方案中,已建议避免使用 DMSO 作为有机溶剂,以免产生有害作用(卫生毒理学杂志,1996,10(1):40-42)。二甲基亚砜为透皮促进剂,一般仅供外用,注射会产生溶血作用,高浓度对皮肤有刺激性,故二甲基亚砜不适用于注射和内服等剂型(中药药剂学,上海科学技术出版社,1997 年:700)。魏海峰等使用二甲基亚砜对蒙古裸腹潘急性和慢性毒性研究表明,二甲基亚砜会引起细胞膜通透性的增加,使细胞膜的基本功能丧失、膜蛋白酶失活、质子梯度破坏、运输系统崩溃或者高浓度时直接使细胞裂解(现代生物医学进展,2007,7(10):1481-1403)。可见,二甲基亚砜不适宜作药用溶剂和药用辅料使用。

发明内容

[0008] 本发明的一个目的在于提供一种知母宁复合物,包括知母宁和 N-甲基-D-葡萄糖胺(也称葡甲胺)。该复合物在水中的溶解度显著提高,水溶液具有良好的稳定性。

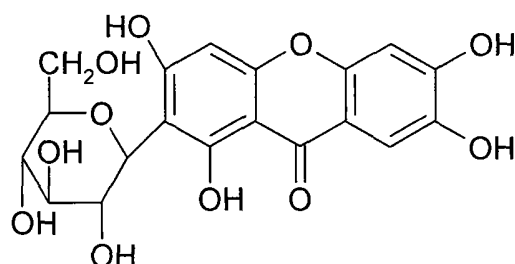
[0009] 本发明的另一个目的在于提供一种知母宁复合物制备方法,将知母宁和 N-甲基-D-葡萄糖胺共同溶解于无毒溶剂中,所用溶剂无毒无害,易于去除,制备过程简便、高效,成本低,易于产业化。

[0010] 本发明的又一个目的在于提供一种知母宁复合物在制药中的应用。

[0011] 本发明的再一个目的在于提供一种药物制剂,如:水溶液注射剂、粉针剂、颗粒剂、合剂、片剂和胶囊剂等药剂学可接受的剂型,其中包含知母宁复合物。

[0012] 本发明知母宁结构式如式 I 所示。

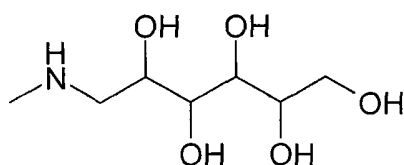
[0013]



式 I

[0014] 本发明 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺结构式如式 II 所示。

[0015]



式 II

[0016] 溶解度是衡量物质在某一溶剂里溶解性大小的尺度,是物质溶解性的定量表示方法。即“在一定温度下,某物质在 100g 溶剂里达到饱和状态时所溶解的克数,叫做这种物质在这种溶剂里的溶解度”。根据溶解性差异可将物质分为易溶、可溶(能溶)、微溶和难溶(不溶),物质溶解度和溶解性关系如下所示:

[0017]	溶解度	>10 克	>1 克	<1 克	<0.01 克
	溶解性	易溶	可溶(能溶)	微溶	难溶(不溶)

[0018] 本发明所述知母宁复合物,为知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺所形成的复合物,可溶于水。该复合物在 25℃ 水中的溶解度大于 10mg/ml。在相同大气压下,知母宁复合物随着水温的降低而降低,随着水温的升高而升高。

[0019] 在本发明所述知母宁复合物中,知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺的摩尔比为 1 : 0.5-1 : 10,当知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺的摩尔比为 1 : 2-1 : 8 时,知母宁复合物在 25℃ 水中的溶解度大于 10mg/ml。优先选择摩尔比为 1 : 3-1 : 7。

[0020] 本发明所述知母宁复合物,是将知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺混合后,加入溶剂,经过加热和 / 或搅拌,使知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺形成复合物,得到透明的溶液;之后除去溶剂,即得本发明知母宁复合物。

[0021] 溶剂为有机溶剂、水或有机溶剂的水溶液。有机溶剂选自于 C1-C6 的一元醇、C1-C6 的二元醇和 C1-C6 的多元醇之一或几种,优先选择甲醇、乙醇或其组合。这些溶剂可以预先加热后再加入知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺的混合物,也可以先加入知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺混合物后,再进行加热。本领域技术人员可以根据知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺在相应溶剂中的溶解度而确定溶剂的使用量。

[0022] 本领域技术人员可以理解,加热能使知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺加快溶解,根据实际需要可以选择先将溶剂预先加热后再加入知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺的混合物的方式。本发明中,在 30℃ -90℃ 下,以加热的方式制备所得的知母宁复合物的溶解度显著增加可达到 60mg/ml 以上,优先选择 50℃ -90℃ 下,对加入溶剂的知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺混合物进行加热。

[0023] 本领域技术人员可以理解,搅拌既能使知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺加快溶解,又能使知母宁和 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺均匀混合和充分接触。本发明中,搅拌或其替代方式

(如:振荡)能使制得的知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物的溶解度得以增加。

[0024] 除去溶剂是将溶液中的溶剂除去留下固体溶质,本领域技术人员通过各种常规操作就能实现溶剂的去除。但各种方法不同,对所得产物亦有影响,如:沉淀法,虽能将绝大部分知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物分离出来,并初步实现去除溶剂的目的,但是多种溶剂的混合致使产物在溶剂中的再分配,从而使所沉淀的产物与实际并不相同。本发明中,优先选择加热蒸发、减压蒸发或冷冻干燥的方式去除溶剂。

[0025] 一种本发明所述知母宁复合物的制备方法,将摩尔比1:0.5-1:10的知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺混合后,加入乙醇溶液,经过加热、搅拌或加热同时进行搅拌制得透明的溶液;然后蒸发或冷冻干燥除去溶剂,即得本发明知母宁复合物。

[0026] 所用乙醇溶液的浓度一般选择10%-90%(v/v),优先选择10%-70%(v/v)。

[0027] 另一种本发明所述知母宁复合物的制备方法,将摩尔比1:0.5-1:10的知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺混合后,加入水,经过加热、搅拌或加热同时进行搅拌制得透明的溶液;然后蒸发或冷冻干燥除去溶剂,即得本发明知母宁复合物。

[0028] 本发明知母宁复合物可单独或其它药用分子组合后,用于制备各种药物及其制剂,将制得的有效量药物及其制剂给予病人后,能利于多种病症的治疗或预防。这些疾病如:但不限于,清除脑组织中过氧化脂质,减轻过氧化脂质对神经元的损伤;改善呼吸循环系统;增强心肌收缩力;抗病毒;抗辐射;抗氧化;胰岛素增敏;糖尿病;保肝利胆;抑制骨吸收和免疫调节作用。

[0029] 药用分子可以为有机小分子及其混合物,也可以为生物大分子及其混合物、还可以为有机小分子与生物大分子的混合物,还可以为从各种天然植物及其果实、枝干、根或茎中得到的提取物。

[0030] 药物制剂是根据药典或药政管理部门批准的标准,为适应治疗或预防的需要而制备的药物具体应用的一种形式,如:但不限于,水溶液注射剂、粉针剂、丸剂、散剂、片剂、贴剂、栓剂、乳剂、霜剂、凝胶剂、颗粒剂、胶囊剂、气雾剂、喷雾剂、粉雾剂、缓释剂和控释剂等。药物制剂中一般包括主药和各种辅料。

[0031] 在水溶液注射剂中,除主药外,辅料一般包括等渗剂和缓冲液,以及必要的乳化剂(如:Tween-80、Pluronic和Poloxamer等)、增溶剂和抑菌剂等。一种本发明知母宁复合物的水溶液注射制剂,采用纯水、生理盐水或pH 5.0-9.0的缓冲液配制,如:但不限于,0.9%氯化钠水溶液、5%葡萄糖溶液、磷酸缓冲液、磷酸缓冲盐溶液、碳酸盐缓冲液、Tris缓冲液和Hepes缓冲液等。此外,还包括含有药学上可接受的其它药用辅料,如:抗氧化剂、等渗剂、pH调节剂、止痛剂和抑菌剂等。

[0032] 口服液体制剂,除主药外,辅料一般包括溶剂,以及必要的矫味剂、抑菌剂、乳化剂和着色剂等。一种本发明所述知母宁复合物口服液体制剂,辅料包括蔗糖、香精和防腐剂。用水溶解后加入蔗糖、香精和防腐剂等制成口服液。

[0033] 片剂,除主药外,辅料一般包括填充剂(如:淀粉、糖粉、糊精、乳糖、可压性淀粉、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸氢钙和甘露醇等)、粘合剂(如:乙醇、淀粉浆、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶溶液、蔗糖溶液和聚乙烯吡咯烷酮的水溶液或醇溶液等)、崩解剂(如:干淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠)和润滑剂(如:硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石

粉、氢化植物油、聚乙二醇 4,000、聚乙二醇 6,000 和月桂醇硫酸镁等)等。一种本发明所述知母宁复合物片剂,辅料包括微晶纤维素、硬脂酸镁和 / 或乳糖。制备过程中,先加入微晶纤维素和 / 或乳糖制成颗粒后,再加入硬脂酸镁压片,包衣,制成片剂。所得的片剂硬度好、崩解快、药物溶出快、在水中的溶解度大和生物利用度高。另一种本发明所述知母宁复合物片剂,辅料包括蔗糖粉、甘露醇、山梨醇、甜味剂和香精。制备过程中,先加入蔗糖粉、甘露醇、山梨醇、甜味剂和香精,制成颗粒,再加入硬脂酸镁压片,制成片剂。所得的片剂口味好、有香味、病人服药依从性好,可用于口腔或咽喉疾患及全身疾病,且作用速度快。

[0034] 乳剂,除主药外,辅料一般为水、油(如:脂肪酸)、乳化剂,以及必要的防腐剂和矫味剂等。一种本发明所述知母宁复合物乳剂,包括水、溶于蒸馏水、尼泊金乙酯、硬脂酸、白凡士林和蜂蜡。制备过程中,水相先加入防腐剂尼泊金乙酯,80℃保温,然后加入 80℃的硬脂酸、白凡士林和蜂蜡成分组成的油相,不断搅拌至冷凝即得乳剂。

[0035] 颗粒剂,除主药外,其它辅料与片剂类似,但造粒过程不同。根据需要,将制得的颗粒剂与助流剂混合后装入胶囊即得胶囊剂。一种本发明所述知母宁复合物胶囊剂,辅料包括淀粉、微粉硅胶和 / 或微晶纤维素。制备过程中,加入辅料淀粉和 / 或微晶纤维素制成颗粒,再加入微粉硅胶装成胶囊。所得的胶囊由于在制备过程中,辅料没有受到压力,可快速崩解释放出药物,所得药物浓度高,在水中的溶解度大,生物利用度得到大大提高。

[0036] 本发明所涉及的术语与其一般概念相同。

[0037] 所述的“C1-C6 的一元醇”、“C1-C6 的二元醇”和“C1-C6 的多元醇”为直链或支链的饱和或不饱和烃。其中,字母 C 表示碳原子,其后数字为正整数,如:1、2、3、4 或 5 等,表示基团所含的碳原子个数。

[0038] 所述的“预防”是指在未被临床标准认定的疾病前,各种用于防止疾病发生或发展的手段或措施,包括医学、物理或化学的方法,以阻止和降低疾病各种症状的发生或发展。

[0039] 所述“治疗”是指为了阻止和降低疾病的发生或发展,使疾病病程的发展或加重得以抑制、遏制、减轻、改善、减缓、停止、延迟或反转,所描述的保持和 / 或用药时的疾病的、紊乱的或病理学状态的各种指标包括减轻或减少症状或并发症,或治愈或消除疾病、紊乱或状况。

[0040] 所述的“预防糖尿病”是指将本发明组合物用于还未符合“糖尿病”临床指标的,随着时间的延续将慢慢发展成为临床上定义为“糖尿病”的潜在患者,从而改善这些患者对葡萄糖的耐受,促进肌体对糖代谢的能力,增加肌体对胰岛素的敏感性。这类潜在的患者通常患有“代谢综合症 (Metabolic Syndrome)” (Annu. Rev. Nutri., 2005, 25 : 391-406 ;Annu. Rev. Med., 2005, 56 :45-62 ;Nat. Rev. Drug. Disc., 2006, 5 :295-309 ;Nat. Rev. Endocri., 2006, 2 :335-348), 如:肥胖、胰岛素抵制、葡萄糖不耐受、高血压、动脉硬化证 (atherosclerosis)、血脂异常症 (dyslipidemia) (即血液中的甘油三酯水平偏高,高密度脂蛋白同时偏低)等。

[0041] 所述的“治疗糖尿病”是指将本发明组合物用于临床诊断为“糖尿病”的患者,改善这些患者对葡萄糖的耐受,促进肌体对糖代谢的能力,增加肌体对胰岛素的敏感性。进而使得患者的餐后和空腹血糖得以控制在正常的水平。由于对葡萄糖代谢的能力得以提高,从而减缓了因长期高血糖而产生的各种心血管疾病、慢性肾衰竭、视网膜病变、神经病变及微血管病变的发生和发展。

[0042] 所述的“病人”指人、野生动物和家畜 (Livestock)。野生动物为自然状态下未经人工驯化的动物。家畜是为了提供食物来源而人工饲养的动物,如:狗、鼠、仓鼠、猪、兔、奶牛、水牛、公牛、绵羊、山羊、鹅和鸡等。

[0043] 本发明技术方案实现的有益效果:

[0044] 本发明所述的知母宁复合物可溶于水,25℃水中的溶解度大于10mg/ml。该复合物中知母宁和N-甲基-D-葡萄糖胺的摩尔比为1:0.5-1:10。该复合物仅需要将知母宁和N-甲基-D-葡萄糖胺溶于溶剂后搅拌,得到的透明溶液再经过蒸发或冷冻干燥去除溶剂等简单制备过程即可制得。所用溶剂无毒无害,易于去除,制备过程简便、高效,成本低,易于产业化。

具体实施方式

[0045] 以下详细描述本发明的技术方案。本发明实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的思路原则和范围,其均应涵盖在本发明的权利要求范围中。

[0046] 本发明所用的试剂若未明确指明,则均购自于西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich)。

[0047] 实施例1 知母宁复合物的制备

[0048] 取知母宁150mg,加入N-甲基-D-葡萄糖胺277.5mg(知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为1:4),加水10ml,于60℃搅拌至完全溶解,于60℃减压浓缩,干燥,研碎成粉,即得知母宁N-甲基-D-葡萄糖胺复合物。

[0049] 实施例2 知母宁复合物溶液稳定性试验

[0050] 实验条件:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;0.1%磷酸-甲醇(80:20)为流动相,检测波长为254nm。流速1ml/min。

[0051] 实验方法:取上述实施例1中知母宁N-甲基-D-葡萄糖胺复合物适量,用蒸馏水40ml溶解,再用0.45μm微孔滤膜过滤,灌封于2ml安瓿中,100℃灭菌30min,摇匀。室温25℃避光放置,分别于0月、1月、3月、6月、12月、18月取一支,精密吸取0.02ml,迅速注入色谱仪,比较各时间点药物浓度,结果未见明显变化,表明该溶液具有合适的稳定性。实验数据:0月浓度:0.417mg/ml;1月浓度:0.413mg/ml;3月浓度:0.409mg/ml;6月浓度:0.409mg/ml;12月浓度:0.411mg/ml;18月浓度:0.413mg/ml。

[0052] 实施例3 知母宁复合物注射剂的制备

[0053] 取知母宁8g,加入N-甲基-D-葡萄糖胺18.5g(知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为1:5),加20%乙醇1,000ml,于60℃加热回流至完全溶解,于60℃减压浓缩至干,干燥,研碎成细粉。取10g知母宁N-甲基-D-葡萄糖胺复合物(含知母宁3g)加注射用水200ml,搅拌使溶解,溶液澄明,即所得知母宁浓度达15mg/ml,用4号垂熔玻璃漏斗滤过,再用0.22μm微孔滤膜过滤,通氮气灌封于2ml安瓿中,100℃灭菌30min,即得。

[0054] 实施例4 知母宁复合物溶解度

[0055] 取214mg知母宁N-甲基-D-葡萄糖胺复合物(含有75mg知母宁,知母宁与N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为1:4),于1个标准大气压下,25℃于5ml水中,振荡后,所得

溶液透明澄清,知母宁的溶解度可达 15mg/ml,而单一的知母宁(75mg)在水中的溶解度 0.111mg/ml(见表 1),可见溶解度显著增加。

[0056] 表 1 知母宁与知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物溶解度对比

	名称	溶解度	澄明度	颜色
[0057]	知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物	15mg/ml	澄明溶液	深黄色
	知母宁	0.111mg/ml	澄明溶液	几乎无色

[0058] 另取知母宁 30g 和 N-甲基-D-葡萄糖胺 97g(知母宁与 N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为 1 : 7),加入 30%乙醇 4000ml,于 60℃加热回流至完全溶解,于 60℃减压浓缩至干,干燥,研碎成细粉。取此知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物 1270mg(含有 300mg 知母宁),于 1 个标准大气压下,25℃于 5ml 水中,振荡后,所得溶液透明澄清,知母宁的溶解度达 60mg/ml。

[0059] 实施例 5 知母宁在乙醇甘油混合溶剂中的溶解度试验

[0060] 知母宁在稀乙醇中的溶解度要大于在水和乙醇中,浓度小于 50%的乙醇也可用于注射剂中。甘油可以增加药物的溶解度和提高注射液的稳定性,常用量为 15% -20%。取 12ml 乙醇,20g 甘油,混匀,加水至 100ml,即为混合溶剂,加入 40mg 芒果苷,超声,都溶解,溶液澄明,略带黄色;再于此溶剂中加入 10mg 芒果苷,超声,混浊,不澄明,表明在些溶液中的溶解度小于 0.5mg/ml。由此可见,乙醇甘油混合溶剂对知母宁的助溶作用极为有限。

[0061] 实施例 6 知母宁复合物注射用冻干粉制备

[0062] 取知母宁 16g,加入 N-甲基-D-葡萄糖胺 44.4g(知母宁与 N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为 1 : 6),加水 2,000ml,于 60℃搅拌至完全溶解,加入注射用甘露醇 60g,搅拌使溶解,加入注射用活性炭 2g,煮沸,滤过,再用 0.22 μm 微孔滤膜滤过,分装,冷冻干燥,即得注射用冻干粉。

[0063] 实施例 7 知母宁复合物片剂制备

[0064] 取知母宁 60g,加入 N-甲基-D-葡萄糖胺 13.9g(知母宁与 N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为 1 : 0.5),加 70%乙醇 3,000ml,于 60℃加热回流至完全溶解,于 60℃减压浓缩,干燥,研碎成细粉,加入甘露醇 150g,阿斯巴甜 5g,乳糖 120g,以 5%乙基纤维素醇溶液制粒,整粒,加入 3g 微粉硅胶,压成 1000 片,即口含片。

[0065] 实施例 8 知母宁复合物薄膜衣片制备

[0066] 取知母宁 32g,加入 N-甲基-D-葡萄糖胺 44.4g(知母宁与 N-甲基-D-葡萄糖胺摩尔比为 1 : 3),加 30%乙醇 4,000ml,于 60℃加热回流至完全溶解,于 60℃减压浓缩,干燥,研碎成细粉,加入微晶纤维素 80g、乳糖 70g,混合均匀,制粒,80℃干燥后,加入微粉硅胶 3.5g,压成 1000 片,包薄膜衣,即得薄膜衣片。

[0067] 实施例 9 知母宁复合物口服液制备

[0068] 取知母宁-N-甲基-D-葡萄糖胺复合物 16.5g(含知母宁 5g),加水 350ml,搅拌至完全溶解,加入 0.7g 苯甲酸钠,1g 阿斯巴坦,适量香精,煮沸溶解,滤过,分装,制备成口服液,知母宁的浓度可达 14.2mg/ml。

[0069] 实施例 10 知母宁复合物胶囊剂制备

[0070] 取知母宁 50g, 加入 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺 46.3g (知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺摩尔比为 1 : 2), 加水 250L, 于 60℃ 加热回流至完全溶解, 于 60℃ 减压浓缩, 干燥, 研碎成细粉, 加入淀粉 100g、混合均匀, 以 5% PVP 溶液制粒, 80℃ 干燥后, 加入微粉硅胶 3.5g, 灌装胶囊 1000 粒。

[0071] 实施例 11 知母宁复合物乳剂制备

[0072] 取知母宁 40g, 加入 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺 185g (知母宁与 N- 甲基 -D- 葡萄糖胺摩尔比为 1 : 10), 加水 2,700ml, 于 80℃ 加热回流至完全溶解, 加入三乙醇胺 2.5g, 尼泊金乙酯 2.5g, 使溶解, 保温, 作为 A 液 ; 另取硬脂酸 310g、单硬脂酸甘油酯 90g、液状石蜡 150g, 羊毛脂 130g, 置容器内, 水浴加热至溶化, 继续加热至 70-80℃, 作为 B 液 ; 将 A 液缓慢地倒入 B 液中, 边加边朝同一个方向搅拌, 至乳化液凝结, 即得乳剂。