



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108578356 B

(45) 授权公告日 2021.04.27

(21) 申请号 201810194135.4

A61K 9/107 (2006.01)

(22) 申请日 2018.03.09

A61K 31/357 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/44 (2017.01)

申请公布号 CN 108578356 A

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.09.28

(56) 对比文件

(73) 专利权人 昆药集团股份有限公司

CN 104055733 A, 2014.09.24

地址 650106 云南省昆明市高新技术产业

CN 1456351 A, 2003.11.19

开发区科医路166号

CN 1650854 A, 2005.08.10

(72) 发明人 蔡铮 薛鸿娇 郭坤坤 杨兆祥

Deepak Kumar et al.. "An Insight to In-Situ Gel Forming Stomach Specific Drug Delivery System". 《PharmaTutor Magazine》. 2014, 第2卷 (第2期), 第25-32页.

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限公司
11223

审查员 彭翠莲

代理人 王明霞 另婧

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

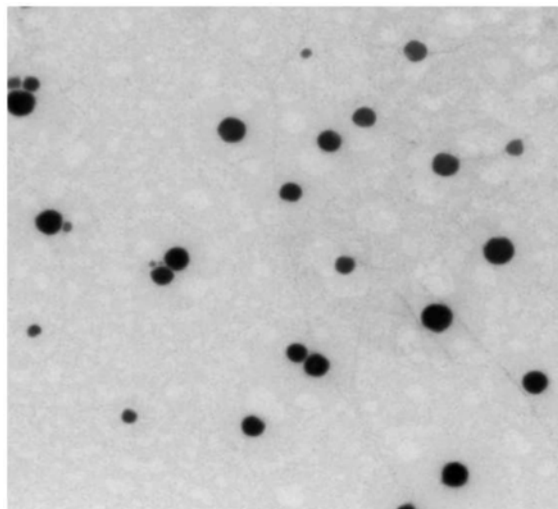
权利要求书1页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂及其制备方法。所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下组分制备而成:蒿甲醚0.1%~0.8%、油相0.9%~7.2%、表面活性剂0.4%~12%、助表面活性剂0.4%~12%、原位凝胶基质0.23%~0.3%、黏附剂0%~0.1%和水余量。本发明的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂乳滴平均粒径为20.90nm,大小均一,能够提高蒿甲醚的溶解度和释放度,且室温条件下稳定;其黏度低,流动性好,口服给药后,在胃部立即形成凝胶,可延长蒿甲醚在胃部的滞留时间,有利于胃癌的治疗和蒿甲醚生物利用度的提高。本发明制备工艺简单,易操作,易灌装,便于工业化生产。



1. 一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂,其特征在于,所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下质量分数的组分制备而成:

| | |
|--------|------------|
| 蒿甲醚 | 0.1%~0.8% |
| 油相 | 0.9%~7.2% |
| 表面活性剂 | 0.4%~12% |
| 助表面活性剂 | 0.4%~12% |
| 原位凝胶基质 | 0.23%~0.3% |
| 黏附剂 | 0.09%~0.1% |
| 水 | 余量; |

所述油相为三乙酸甘油酯;所述表面活性剂为聚氧乙烯蓖麻油;所述助表面活性剂为二乙二醇单乙基醚;所述原位凝胶基质为结冷胶;所述黏附剂为低黏度海藻酸钠。

2. 根据权利要求1所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂,其特征在于,所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下质量分数的组分制备而成:

| | |
|----------|-------|
| 蒿甲醚 | 0.5% |
| 三乙酸甘油酯 | 4.5% |
| 聚氧乙烯蓖麻油 | 5% |
| 二乙二醇单乙基醚 | 5% |
| 结冷胶 | 0.26% |
| 低黏度海藻酸钠 | 0.09% |
| 水 | 余量。 |

3. 一种权利要求1或2所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的制备方法,其特征在于,所述的制备方法包括如下步骤:

- 1) 按所述用量将药物蒿甲醚加入油相中,使药物溶解于油相中,得载药油相;
- 2) 按所述用量称取表面活性剂和助表面活性剂,将二者混匀,得混合表面活性剂;
- 3) 按所述用量称取原位凝胶基质,搅拌下将其加入处方量的水中使其分散后,加热使溶解,并在搅拌下加入处方量的黏附剂,溶胀完全后作为水相溶液;
- 4) 按顺序依次加入载药油相、混合表面活性剂和水相溶液,室温下搅拌均匀至透明澄清溶液,即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,步骤3)中,所述的加热为加热至85~95℃。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述的加热为加热至90℃。

6. 权利要求1或2所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂在制备治疗胃癌疾病的药物的应用。

一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 蒿甲醚是青蒿素的甲基醚衍生物,目前在临床上主要用于疟疾的治疗。近年来大量的研究证明蒿甲醚除抗疟作用外,还具有抗血吸虫、抗炎、抗脓毒症、抗组织纤维化、放疗增敏、抗肿瘤等药理作用。蒿甲醚的药理作用广泛,其中,抗肿瘤作用日益受到重视,相关的研究也越来越多,蒿甲醚作为抗肿瘤药物已逐渐被国内外学者认可。其中,有报道蒿甲醚在体外对胃癌细胞有一定的杀伤和抑制作用,体内可显著抑制人胃癌细胞裸鼠移植瘤的生长。与其他肿瘤化疗药物相比,蒿甲醚毒副作用小且价廉,因此将其开发成新型有效的肿瘤化疗药物或辅助化疗药物运用于临床上胃癌的治疗,具有广泛的应用前景。

[0003] 但蒿甲醚存在水溶性差且不稳定,体内易被代谢,生物利用度低等缺点。目前蒿甲醚的市售制剂主要是片剂、胶囊剂和油溶注射剂,对于普通的制剂,很难在病灶部位达到足够的药物浓度,临床上应用时需频繁多次给药以维持药效。另外,口服固体制剂给吞咽困难(如儿童和老年人)的患者造成极大的困扰,注射给药造成的疼痛感更是大大降低了病人的顺应性。因此,为增加蒿甲醚在胃部的药物浓度与作用时间,达到有效治疗胃癌的目的并提高蒿甲醚的生物利用度,从而减少给药次数,提高病人顺应性,需对蒿甲醚的剂型进行改进与开发。

[0004] CN1650854A公开了一种含有蒿甲醚(或蒿乙醚或蒿琥酯)微乳剂的制备工艺,并公开了可以制备成凝胶剂,其组成为蒿甲醚、蒿乙醚或蒿琥酯1-10克,豆磷脂0.5-3.0克,卡泊姆941 10-30克,三乙醇胺13.5-40.5克,其制备方法为:蒿甲醚(或蒿乙醚或蒿琥酯)、豆磷脂80℃±5℃水浴加热至豆磷脂完全溶解,加入卡泊姆941、三乙醇胺即得。

[0005] “自微乳化给药系统提高蒿甲醚在大鼠体内的口服生物利用度”【张亚红,刘耀,等.自微乳化给药系统提高蒿甲醚在大鼠体内的口服生物利用度[J],第三军医大学学报,2014,14期:1481-1485】报道了一种蒿甲醚自微乳化给药系统,其以Lauroglycol 90为油相,Cremophor RH 40为乳化剂,Gelucire 44/14为助乳化剂,配比为4:4:2,其中蒿甲醚的载药量为80mg/g。并考察了蒿甲醚自微乳化给药系统给药后在大鼠体内的相对生物利用度。结果显示,蒿甲醚自微乳化给药系统给药后体内平均滞留时间延长,口服生物利用度为混悬液给药的16-18倍。自微乳化给药系统是由油、乳化剂和助乳化剂组成的稳定、均一的混合物,口服进入胃肠道后遇到水相介质可自发乳化形成微乳,促进难溶性药物的溶解,提高生物利用度。该给药系统以液态的乳滴形式存在,无法实现胃滞留,其用于胃癌的治疗疗效不尽如人意。

[0006] 有鉴于此,特提出本发明。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有问题的不足,提供一种用于胃部定位释药的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂及其制备方法。

[0008] 为实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 一种蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂,其中,所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下组分制备而成:

| | | |
|--------|--------|------------|
| | 蒿甲醚 | 0.1%~0.8% |
| | 油相 | 0.9%~7.2% |
| | 表面活性剂 | 0.4%~12% |
| [0010] | 助表面活性剂 | 0.4%~12% |
| | 原位凝胶基质 | 0.23%~0.3% |
| | 黏附剂 | 0%~0.1% |
| | 水 | 余量。 |

[0011] 优选,所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下组分制备而成:

| | | |
|--------|--------|-------|
| | 蒿甲醚 | 0.5% |
| | 油相 | 4.5% |
| | 表面活性剂 | 5% |
| [0012] | 助表面活性剂 | 5% |
| | 原位凝胶基质 | 0.26% |
| | 黏附剂 | 0.09% |
| [0013] | 水 | 余量。 |

[0014] “自微乳化给药系统提高蒿甲醚在大鼠体内的口服生物利用度”【张亚红,刘耀,等.自微乳化给药系统提高蒿甲醚在大鼠体内的口服生物利用度[J],第三军医大学学报,2014,14期:1481-1485】考察了蒿甲醚自微乳化给药系统给药后在大鼠体内的相对生物利用度。结果表明,蒿甲醚自微乳化给药系统给药后体内平均滞留时间延长,口服生物利用度为混悬液给药的16-18倍。该给药系统以液态的乳滴形式存在,无法实现胃滞留。

[0015] 微乳原位凝胶剂是指以适宜的成分和比例将药物、油相、表面活性剂、助表面活性剂、凝胶基质混匀后形成外观透明澄清的热力学稳定体系。作为新型的给药载体,微乳原位凝胶剂结合了微乳和凝胶剂的优点,可提高亲脂性药物的水溶性和生物利用度,且给药剂量准确,重现性好。该体系以溶液状态给药后,立即在给药部位发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶。近年来微乳原位凝胶被广泛研究用于局部用药,如眼部、鼻腔和

直肠给药,但由于口服给药的的特殊性,使得其用于口服给药的相关报道较少。

[0016] 若能将蒿甲醚设计成离子敏感型的口服微乳原位凝胶剂,不仅可以提高蒿甲醚的溶解度,而且口服给药后,该制剂能够在胃液阳离子的作用下发生胶凝形成半固态凝胶,黏附在胃壁,延长蒿甲醚在胃内的滞留时间,可提高蒿甲醚在胃部的浓度,有利于胃癌的治疗,另外,药物得到充分的吸收也有利于提高蒿甲醚的生物利用度。

[0017] 本发明以蒿甲醚为原料药,通过处方的筛选与优化,采用油相、表面活性剂、助表面活性剂、原位凝胶基质、黏附剂和水的混合溶液作为药物的载体,制得了蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂,所制得的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂为透明、均一的热力学稳定体系,其乳滴呈球形,平均粒径为20.90nm,多分散系数(PDI)为0.172,粒径大小均一。

[0018] 本发明所制备的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂黏度低,流动性好,适宜口服,且室温条件下稳定。该制剂可有效改善蒿甲醚的溶解度,在实现缓慢释药的同时,提高蒿甲醚的释放度。对大鼠灌胃后,在胃部立即形成凝胶,能够延长蒿甲醚在胃部的滞留时间,有利于胃癌的治疗,药物在胃肠道得到充分的吸收,有利于提高蒿甲醚的生物利用度,减少给药次数,提高病人的顺应性。并且,本发明所制备的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂以溶液状态给药后,在生理条件下迅速形成凝胶,延迟胃排空,增大病灶部位的药物浓度,提高药效。

[0019] 本发明中,所述的油相为橄榄油、三乙酸甘油酯、油酸乙酯或油酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种,优选三乙酸甘油酯;

[0020] 所述的表面活性剂为吐温80、吐温20、聚氧乙烯蓖麻油或辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种,优选聚氧乙烯蓖麻油;

[0021] 所述的助表面活性剂为无水乙醇、丙二醇、聚乙二醇400或二乙二醇单乙基醚中的一种或几种,优选二乙二醇单乙基醚;

[0022] 所述水为超纯水。

[0023] 所述的原位凝胶基质为结冷胶和/或海藻酸钠,优选结冷胶;所述的海藻酸钠为低黏度海藻酸钠或高黏度海藻酸钠。

[0024] 所述的黏附剂为海藻酸钠、羟丙基甲基纤维素K4M、羧甲基纤维素钠、卡波姆971或明胶中的一种或几种,优选海藻酸钠,更优选低黏度海藻酸钠。

[0025] 优选,所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂采用如下组分制备而成:

| | |
|-----------------|-------|
| 蒿甲醚 | 0.5% |
| 三乙酸甘油酯 | 4.5% |
| 聚氧乙烯蓖麻油 | 5% |
| [0026] 二乙二醇单乙基醚 | 5% |
| 结冷胶 | 0.26% |
| 低黏度海藻酸钠 | 0.09% |
| 水 | 余量。 |

[0027] 本发明还提供所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的制备方法,其制备工艺简单,

易操作,易灌装,便于工业化生产。

[0028] 具体地说,本发明所提供的制备方法包括如下步骤:

[0029] 1) 按所述用量将药物蒿甲醚加入油相中,使药物溶解于油相中,得载药油相;

[0030] 2) 按所述用量称取表面活性剂和助表面活性剂,将二者混匀,得混合表面活性剂;

[0031] 3) 按所述用量称取原位凝胶基质,搅拌下将其加入处方量的水中使其分散后,加热使溶解,并在搅拌下加入处方量的黏附剂,溶胀完全后作为水相溶液;

[0032] 4) 按顺序依次加入载药油相、混合表面活性剂和水相溶液,室温下搅拌均匀至透明澄清溶液,即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。

[0033] 本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的制备方法为自乳化法,分别配制载药油相,混合表面活性剂,并以原位凝胶基质和黏附剂的混合溶液作为水相,直接将三者混匀后即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂,其制备工艺简单,易操作,易灌装,便于工业化生产。

[0034] 其中,步骤3)中,所述的加热为加热至85~95℃,优选90℃。

[0035] 本发明中,步骤1)中采用搅拌、涡旋、超声等方式,使药物蒿甲醚溶解于油相中。

[0036] 本发明中,步骤3)中所述的搅拌采用磁力搅拌。

[0037] 本发明还提供所述的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂在制备治疗胃癌疾病的药物的应用。

[0038] 本发明所提供的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂黏度低,流动性好,适宜口服,且室温条件下稳定。该制剂可有效改善蒿甲醚的溶解度,在实现缓慢释药的同时,提高蒿甲醚的释放度。该制剂以溶液状态给药后,在生理条件下在胃部迅速形成凝胶,延迟胃排空,从而延长蒿甲醚在胃部的滞留时间,增大病灶部位的药物浓度,提高药效,有利于胃癌的治疗,药物在胃肠道得到充分的吸收,有利于提高蒿甲醚的生物利用度,减少给药次数,提高病人的顺应性。

[0039] 本发明的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂具有以下有益效果:

[0040] (1) 本发明通过处方的筛选与优化,在所选处方组成下制得的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂为透明、均一的热力学稳定体系,其乳滴呈球形,平均粒径为20.90nm,多分散系数(PDI)为0.172,粒径大小均一。

[0041] (2) 本发明所制备的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂黏度低,流动性好,适宜口服,且室温条件下稳定。该制剂可有效改善蒿甲醚的溶解度,在实现缓慢释药的同时,提高蒿甲醚的释放度。对大鼠灌胃后,在胃部立即形成凝胶,能够延长蒿甲醚在胃部的滞留时间,有利于胃癌的治疗,药物在胃肠道得到充分的吸收,有利于提高蒿甲醚的生物利用度,减少给药次数,提高病人的顺应性。

[0042] (3) 本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的制备方法为自乳化法,分别配制载药油相,混合表面活性剂,并以原位凝胶基质和黏附剂的混合溶液作为水相,直接将三者混匀后即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。其制备工艺简单,易操作,易灌装,便于工业化生产。

[0043] 下面结合附图对本发明的具体实施方式作进一步详细的描述。

附图说明

[0044] 图1为本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的透射电镜照片($\times 10000$)。

[0045] 图2为本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的粒径分布图。

[0046] 图3为本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂与蒿甲醚原料药的体外累积释放曲线图。

[0047] 图4为本发明蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂与蒿甲醚混悬剂在大鼠中的胃残留率-时间曲线图。

[0048] 需要说明的是,这些附图和文字描述并不旨在以任何方式限制本发明的构思范围,而是通过参考特定实施例为本领域技术人员说明本发明的概念。

具体实施方式

[0049] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例中的附图,对实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0050] 实施例1、制备蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂

[0051] 处方组成如下:

| | |
|-------------|--------|
| 蒿甲醚 | 0.5g |
| 三乙酸甘油酯 | 4.5g |
| 聚氧乙烯蓖麻油 | 4.0g |
| [0052] 无水乙醇 | 2.0g |
| 结冷胶 | 0.26g |
| 低黏度海藻酸钠 | 0.09g |
| 水 | 88.65g |

[0053] 制备方法如下:

[0054] (1)称取蒿甲醚0.5g,三乙酸甘油酯4.5g,采用搅拌、涡旋、超声等方式,使药物溶解于油相中,得载药油相;

[0055] (2)称取聚氧乙烯蓖麻油4.0g,无水乙醇2.0g,将二者混匀,得混合表面活性剂;

[0056] (3)称取结冷胶0.26g,磁力搅拌下将其加入88.65g水中使其完全分散后,加热至90℃使溶解,并在搅拌状态下加入0.09g低黏度海藻酸钠,溶胀完全后作为水相溶液;

[0057] (4)在烧杯中按顺序依次加入载药油相、混合表面活性剂和水相溶液,室温下搅拌均匀至透明澄清溶液,即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。

[0058] 实施例2、制备蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂

[0059] 处方组成如下:

| | | |
|--------|----------|--------|
| | 蒿甲醚 | 0.5g |
| | 三乙酸甘油酯 | 4.5g |
| | 聚氧乙烯蓖麻油 | 7.5g |
| [0060] | 二乙二醇单乙基醚 | 7.5g |
| | 结冷胶 | 0.24g |
| | 低黏度海藻酸钠 | 0.08g |
| | 水 | 79.68g |

[0061] 制备方法如下:

[0062] (1) 称取蒿甲醚0.5g,三乙酸甘油酯4.5g,采用搅拌、涡旋、超声等方式,使药物溶解于油相中,得载药油相;

[0063] (2) 称取聚氧乙烯蓖麻油7.5g,二乙二醇单乙基醚7.5g,将二者混匀,得混合表面活性剂;

[0064] (3) 称取结冷胶0.24g,磁力搅拌下将其加入79.68g水中使其完全分散后,加热至90℃使溶解,并在搅拌状态下加入0.08g低黏度海藻酸钠,溶胀完全后作为水相溶液;

[0065] (4) 在烧杯中按顺序依次加入载药油相、混合表面活性剂和水相溶液,室温下搅拌均匀至透明澄清溶液,即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。

[0066] 实施例3、制备蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂

[0067] 处方组成如下:

| | | |
|--------|----------|--------|
| | 蒿甲醚 | 0.5g |
| | 三乙酸甘油酯 | 4.5g |
| | 聚氧乙烯蓖麻油 | 5g |
| [0068] | 二乙二醇单乙基醚 | 5g |
| | 结冷胶 | 0.26g |
| | 低黏度海藻酸钠 | 0.09g |
| | 水 | 84.65g |

[0069] 制备方法如下:

[0070] (1) 称取蒿甲醚0.5g,三乙酸甘油酯4.5g,采用搅拌、涡旋、超声等方式,使药物溶解于油相中,得载药油相;

[0071] (2) 称取聚氧乙烯蓖麻油5g,二乙二醇单乙基醚5g,将二者混匀,得混合表面活性剂;

[0072] (3) 称取结冷胶0.26g,磁力搅拌下将其加入84.65g水中使其完全分散后,加热至90℃使溶解,并在搅拌状态下加入0.09g低黏度海藻酸钠,溶胀完全后作为水相溶液;

[0073] (4) 在烧杯中按顺序依次加入载药油相、混合表面活性剂和水相溶液,室温下搅拌均匀至透明澄清溶液,即得蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂。

[0074] 以下为实施例4至实施例8,具体组成见表1所示,其制备方法参照实施例1。

[0075] 表1、实施例4至实施例8

| 组成 | | 实施例编号 | | | | |
|--------|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 蒿甲醚 | | 0.1g | 0.8g | 0.4g | 0.6g | 0.2g |
| 油相 | 橄榄油 | 0.9g | — | — | — | 1.2g |
| | 三乙酸甘油酯 | — | — | — | 6.5g | — |
| | 油酸乙酯 | — | 7.2g | — | — | 4.3g |
| | 油酸聚乙二醇甘油酯 | — | — | 1.2g | — | — |
| 表面活性剂 | 吐温 80 | 12g | — | — | — | 3g |
| | 吐温 20 | — | 0.4g | — | — | 3g |
| | 聚氧乙烯蓖麻油 | — | — | — | 5g | — |
| | 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 | — | — | 8g | 5g | — |
| 助表面活性剂 | 无水乙醇 | 0.4g | — | — | — | — |
| | 丙二醇 | — | 12g | — | — | 5g |
| | 聚乙二醇 400 | — | — | 4g | — | 5g |
| | 二乙二醇单乙基醚 | — | — | — | 8g | — |
| 原位凝胶基质 | 低粘度海藻酸钠 | 0.23g | — | — | — | 0.21g |
| | 高粘度海藻酸钠 | — | 0.3g | — | — | 0.07g |
| | 结冷胶 | — | — | 0.24g | 0.26g | — |
| 黏附剂 | 羟丙基甲基纤维素 K4M | 0.02g | — | — | — | 0.03g |
| | 卡波姆 971 | — | 0.1g | — | — | — |
| | 羧甲基纤维素钠 | — | — | — | — | 0.06g |
| | 明胶 | — | — | 0.05g | — | — |
| | 低粘度海藻酸钠 | — | — | — | — | — |
| 水 | | 86.35g | 79.20g | 86.11g | 74.64g | 77.93g |

[0077] 以下通过试验例1~4对实施例3所制备的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂进行形态观察、粒径测定、稳定性、体外累积释放度和体内胃滞留时间的考察：

[0078] 试验例1、蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂乳滴的形态观察与粒径测定

[0079] 取蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂适量，滴加于铜网上，室温静置2min后，用滤纸吸去多余液体，再滴加3%磷钨酸 (pH=7.0) 溶液于铜网上负染2min，自然晾干，置透射电镜下观察，结果见图1。透射电镜图显示蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的乳滴为球形，且乳滴之间较分散。

[0080] 在25℃的条件下使用马尔文纳米粒度电位仪测定蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂乳滴的粒径大小，结果见图2。该制剂的平均粒径为20.90nm，多分散系数 (PDI) 为0.172，PDI小于0.3，说明粒径分布均匀。

[0081] 试验例2、蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的稳定性考察

[0082] 取蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂3份，5000r·min⁻¹离心30min后，未见相分层或药物析出，说明其稳定性良好。室温下放置一个月，分别在第0,5,15,30天取样观察，测定粒径与

药物含量,结果见表2,药物含量以每次取样测得的浓度与初始浓度的比值(C/C_0)表示。由表1可知,一个月内蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂的外观,粒径,PDI和药物含量均保持稳定。

[0083] 表2、蒿甲醚口服微乳原位凝胶的稳定性考察

| | 时间 | 性状 | 粒径 | PDI | C/C_0 |
|--------|------|------|-------|-------|---------|
| | 0 天 | 透明澄清 | 20.90 | 0.172 | 100% |
| [0084] | 5 天 | 透明澄清 | 20.58 | 0.156 | 95% |
| | 15 天 | 透明澄清 | 20.81 | 0.144 | 92% |
| | 30 天 | 透明澄清 | 20.06 | 0.135 | 95% |

[0085] 试验例3、蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂体外累积释放度的考察

[0086] 参考中国药典2015版蒿甲醚胶囊的溶出度测定方法,采用转篮法进行测定。分别于玻璃皿中称取含量为40mg的蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂和40mg蒿甲醚原料药($n=3$),将玻璃皿放至溶出杯底部,加入500mL模拟胃液。在 $100r \cdot \min^{-1}$, 37°C 的条件下,分别于0,0.5,1,2,4,6,8,12h取样5mL,同时补液5mL,过 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜,取续滤液4mL,于 $70 \pm 1^\circ\text{C}$ 条件下水浴加热90min后,冰浴冷却,离心取上清液,UPLC检测药物浓度。计算药物的累积释放度,绘制药物释放曲线图,见图3。由图可知,与蒿甲醚原料药相比,微乳原位凝胶剂在实现蒿甲醚缓慢释放的同时,能有效提高蒿甲醚的累积释放度,药物在6小时基本释放完全。

[0087] 试验例4、蒿甲醚口服微乳原位凝胶剂体内胃滞留时间的考察

[0088] 1、药物

[0089] 实验药物:本发明实施例3制得的微乳原位凝胶剂;

[0090] 对照药物:精密称取一定量的蒿甲醚原料药置于研钵中,加入适量0.5%的CMC-Na水溶液研磨均匀并定容,得浓度为 $5\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的蒿甲醚混悬液。

[0091] 2、试验方法

[0092] 将健康的雄性SD大鼠(250~300g)随机分成两组,实验组为微乳原位凝胶剂组,对照组为混悬液组($5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),每组24只。实验前禁食72h,自由饮水。灌胃给药2mL后,分别于0.5,1,2,4,6,8h处死大鼠各4只,取下胃组织,沿胃小弯剪开,取出胃内容物,UPLC分析检测胃内蒿甲醚含量,计算大鼠胃内蒿甲醚的含量与给药剂量的比值,得蒿甲醚胃残留率(%),并以时间为横坐标绘制曲线。结果如图4所示,对照组在2h后便检测不到蒿甲醚,而实验组经过6h在胃中仍可观察到凝胶且能检测到蒿甲醚,说明蒿甲醚微乳原位凝胶剂口服后,在胃中形成凝胶,可延缓蒿甲醚胃排空,延长药物在胃部的滞留时间。

[0093] 对本发明其它实施例制备的蒿甲醚微乳原位凝胶剂也进行了上述试验,其获得的结果相似。

[0094] 以上所述仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,虽然本发明已以较佳实施例揭露如上,然而并非用以限定本发明,任何熟悉本发明技术人员在不脱离本发明技术方案范围内,当可利用上述提示的技术内容作出些许变动或修饰为等同变化的等效实施例,但凡是未脱离本发明技术方案的内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明方案的范围内。

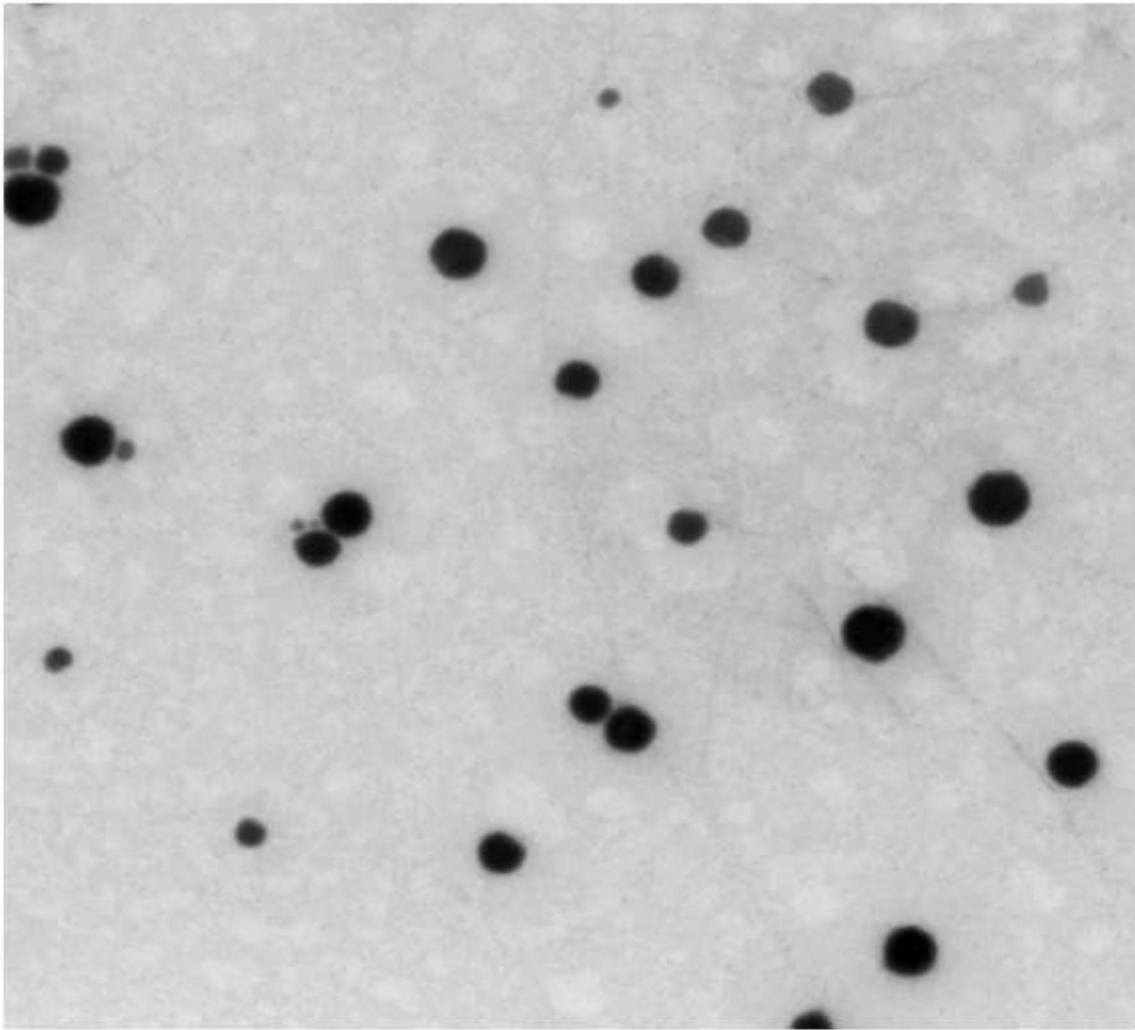


图1

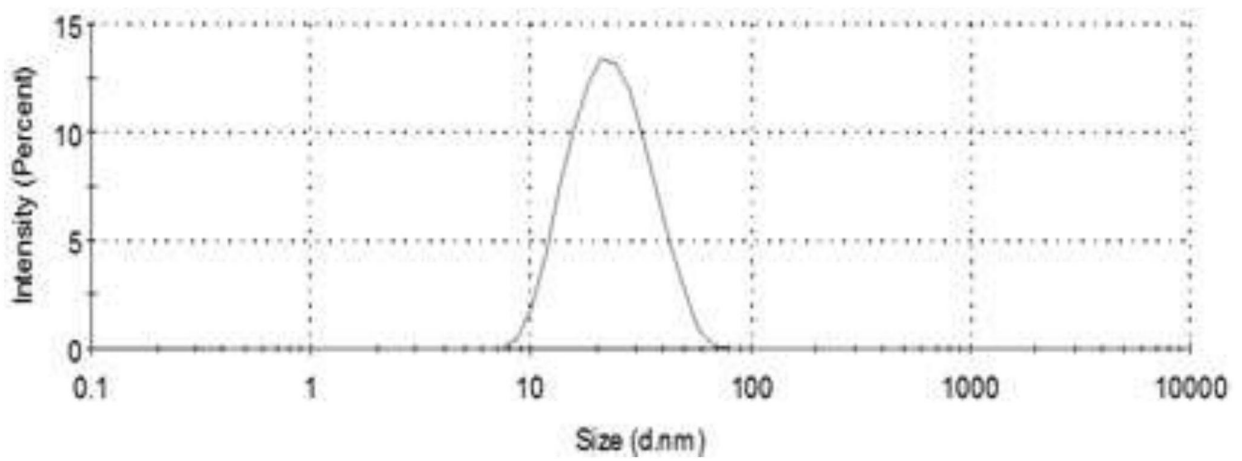


图2

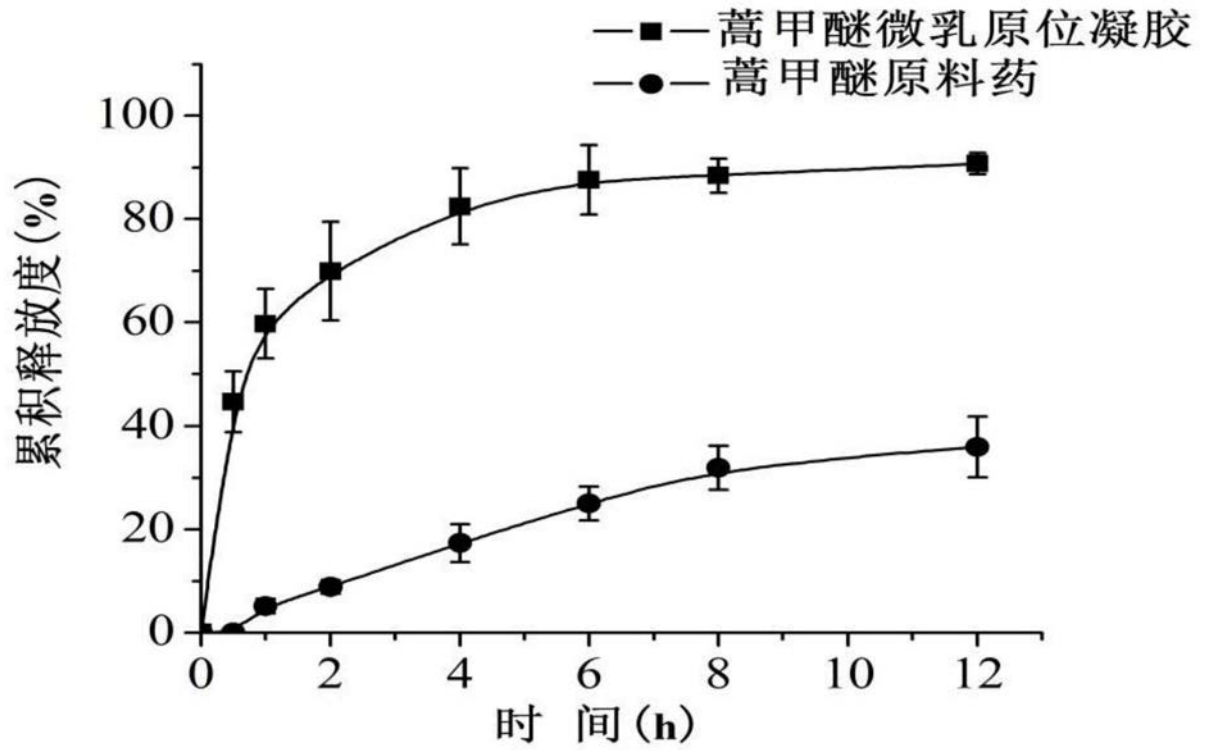


图3

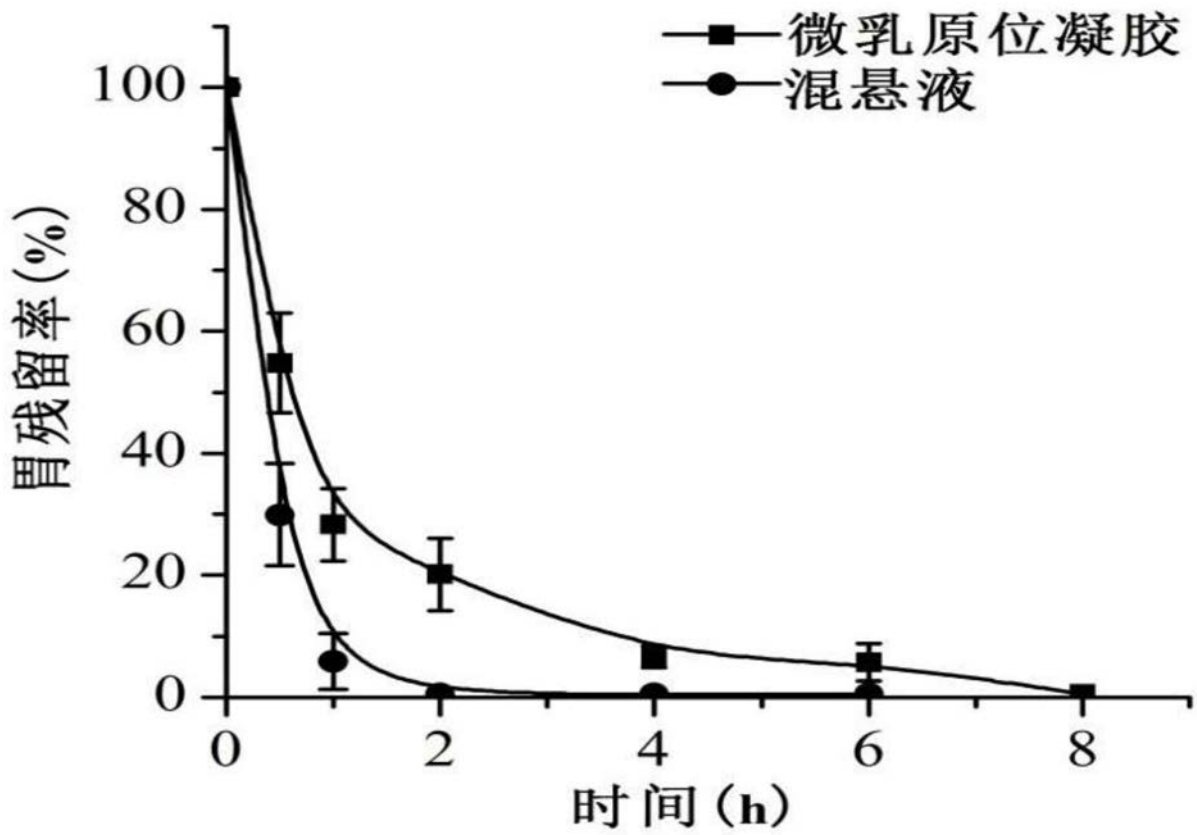


图4