

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年7月11日 (11.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/134159 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/02 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/071716

(22) 国际申请日: 2018年1月8日 (08.01.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 刘琦 (LIU, Qi) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区望京广泽路6号院(果岭里)5号楼2单元302室, Beijing 100102 (CN)。

(74) 代理人: 北京瑞恒信达知识产权代理事务所(普通合伙) (LEADING INTELLECTUAL PROPERTY FIRM); 中国北京市海淀区大柳树路17号富海中心2号楼9层909房间, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** RECTAL MUCOSAL ADMINISTRATION PREPARATION OF PULSATILLA CHINENSIS (BGE.) REGEL SAPONIN B4 AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种白头翁皂苷B4的直肠粘膜给药制剂及其制备方法

(57) **Abstract:** A rectal mucosal administration preparation of Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel saponin B4, comprising Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel saponin B4 and a pharmaceutically acceptable substrate; the rectal mucosal administration preparation is one or two selected from among a rectal gel and a rectal suppository. Specifically, provided are a rectal gel of Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel saponin B4, a rectal suppository of Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel saponin B4 and preparation methods therefor. Compared with oral administration, the rectal mucosal administration preparation of Pulsatilla chinensis (Bge.) Regel saponin B4 has a lower effective dose, and has a better medicinal effect at the same dose.

(57) 摘要: 一种白头翁皂苷B4的直肠粘膜给药制剂, 包括白头翁皂苷B4和药学上可以接受的基质; 所述直肠粘膜给药制剂选自直肠用凝胶剂和直肠用栓剂中的一种或两种。具体提供白头翁皂苷B4的直肠用凝胶剂和白头翁皂苷B4的直肠用栓剂及其制备方法。白头翁皂苷B4的直肠粘膜给药制剂, 与口服给药相比, 起效剂量低, 相同剂量的药效更好。



WO 2019/134159 A1

一种白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂及其制备方法

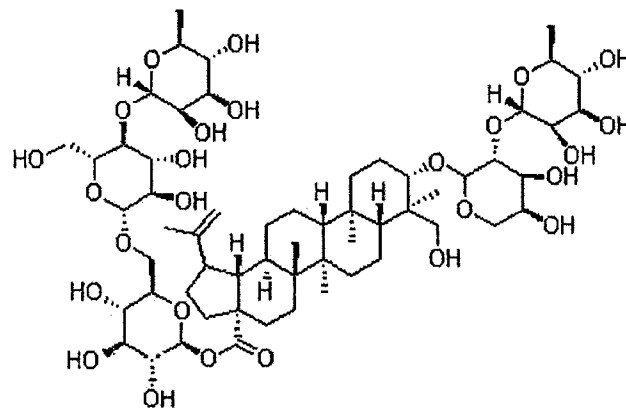
技术领域

本发明属于医药和药物制剂领域，具体涉及一种新的白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂及其制备方法。

背景技术

中药白头翁，系毛茛科白头翁属植物白头翁 (*Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel) 的干燥根，始载于《神农本草经》，是常用中药。其性味苦寒，具有清热解毒、凉血止痢、燥湿杀虫等功效，用于治疗热毒血痢，温症寒热，鼻衄，血痔。经过现代药理研究发现白头翁具有更多样的活性，如广谱的抗菌活性、抗肿瘤、抗炎、增强机体免疫功能等作用。

白头翁具有丰富的三萜皂苷类成分。白头翁皂苷 B4 属于羽扇豆烷型的五环三萜皂苷，结构式如 1 所示。



1

白头翁皂苷 B4 具有较强的活性，如公开号 CN105213410 A (公开日 2016 年 1 月 6 日) 的中国发明专利申请公开了白头翁皂苷 B4 作为免疫调节剂在治疗急性炎症药物中的应用，所述急性炎症包括由于炎症因子过度表达引起的急性肾损伤、急性肝损伤和急性肺损伤。又如公开号 CN105535004 A (公开日 2016 年 5 月 4 日) 的中国发明专利申请公开了该化合物作为 EV71 病毒抑制剂在制备抗手足口病药物中的应用。

白头翁皂苷 B4 具有五个糖基，水溶性好。该化合物如果采用口服给药 (如动物试验的灌胃)，则起效剂量大，导致安全窗口窄。为此，发明人已

经提出了一项名为“一种白头翁皂苷 B4 的注射用制剂”的发明专利申请（申请号 CN201710551726.8）。但是注射剂可能有溶血的隐忧，因此研究和开发白头翁皂苷 B4 新的非口服给药的制剂是有积极意义的。

除了注射给药，非口服给药途径还包括口腔黏膜给药、鼻黏膜给药、肺部给药、皮肤给药、直肠粘膜给药、眼部给药等。其中，直肠粘膜血供丰富，药物吸收快，且比口服吸收干扰因素少，药物不受胃肠道 pH 值的影响；如果药物经粘膜直接进入直肠下静脉、肛门静脉，则可以避免肝脏的首过效应。

迄今，尚未见报道白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂。

发明内容

为了克服现有技术的不足，本发明提供一种新的白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂。

为了实现上述发明目的，本发明采用了如下的技术方案：

一种白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂，包括白头翁皂苷 B4 和药学上可以接受的基质。

优选的，白头翁皂苷 B4 是所述直肠粘膜给药制剂的唯一活性成分。

优选的，所述药学上可以接受的基质选自丙烯酸树脂类、纤维素衍生物类、乙烯聚合物类、天然树胶和油脂性栓剂基质中的一种或多种。

更优选的，所述药学上可以接受的基质选自卡波姆、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和混合脂肪酸甘油酯中的一种或多种。

优选的，所述直肠粘膜给药制剂选自直肠用凝胶剂和直肠用栓剂中的一种或两种。

作为一个优选的实施方案，本发明提供一种白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，pH=6~7，包括有效量的白头翁皂苷 B4、选自卡波姆、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠中的一种或多种的药学上可以接受的基质、保湿剂、pH 调节剂和水。

本发明还提供所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的制备方法，包括如下操作：

将白头翁皂苷 B4 溶解于水中，过滤；搅拌下加入所述药学上可以接受的基质、保湿剂，使分散均匀；加入所述 pH 调节剂，调 pH 至 6~7，即得。

优选的，所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂中，所述药学上可以接受的基质为卡波姆，更优选为卡波姆 941 和卡波姆 980 中的一种或两种，最优选为卡波姆 941。

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，

卡波姆 941 的质量百分比为 0.25%~1%，更优选为 0.25%~0.5%，最优选为 0.4%~0.6%。

优选的，所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂中，所述保湿剂选自甘油和丙二醇中的一种或两种，更优选为甘油。

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，甘油的质量百分比为 5%~15%，更优选为 5%~10%。

优选的，所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂中，所述 pH 调节剂选自三乙醇胺、氢氧化钠、乙二胺、月桂胺和碳酸氢钠中的一种或多种；更优选为三乙醇胺。

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，三乙醇胺的质量百分比为 0.25%~1%，更优选为 0.25%~0.5%。

作为一个特别优选的实施方案，本发明提供一种白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，pH=6~7，包括白头翁皂苷 B4、卡波姆 941、甘油、三乙醇胺和水；以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，各组分的质量百分比为：

1%~20%白头翁皂苷 B4，0.25%~0.5%卡波姆 941，5%~10%甘油，0.25%~5%三乙醇胺，和余量的水。

优选的，上述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，卡波姆 941 和三乙醇胺的质量比为 1:1。

优选的，上述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，卡波姆 941 和甘油的质量比为 1:15~25，更优选为 1:20。

优选的，上述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，卡波姆 941 和水的质量比为 1:150~200，更优选为 1:180。

本发明还提供所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的制备方法，包括如下操作：

按照质量配比，准备卡波姆 941、甘油、三乙醇胺和水；按照直肠用凝胶剂的药物含量准备白头翁皂苷 B4；将白头翁皂苷 B4 溶解于水中，过滤，得到白头翁皂苷 B4 水溶液；搅拌下缓缓将卡波姆 941 加入到所述白头翁皂苷 B4 水溶液，至混合均匀；继续搅拌，加入甘油；最后加入三乙醇胺，调 pH6~7；搅拌至溶胀均匀，即得。

作为另一个优选的实施方案，本发明提供一种白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂，包括有效量的白头翁皂苷 B4 和混合脂肪酸甘油酯。

本发明还提供上述白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂的制备方法，包括如下操作：

取所述混合脂肪酸甘油酯，加热至三分之二至四分之三熔融，停止加

热，搅拌，待基质温度下降至 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，加入白头皂苷 B4，搅拌分散均匀，注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为 20°C)，冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

优选的，所述混合脂肪酸甘油酯选自混合脂肪酸甘油酯 34 型、混合脂肪酸甘油酯 36 型和混合脂肪酸甘油酯 38 型中的一种或多种；更优选为混合脂肪酸甘油酯 34 型或混合脂肪酸甘油酯 36 型中的一种或两种；最优选为混合脂肪酸甘油酯 36 型。

本发明还提供上述优选的白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂的制备方法，包括如下操作：

取混合脂肪酸甘油酯 36 型， $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ 下加热至三分之二或四分之三熔融，停止加热，搅拌，待基质温度下降至 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，加入白头翁皂苷 B4，搅拌分散均匀，注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为 20°C)，冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

本发明还提供所述白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂在制备治疗急性肾损伤的药物中的应用。

将所述白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂用于治疗肾损伤的施用受体是哺乳动物，优选为人。

本发明所述的应用，包括将有效剂量的所述白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂置于有需要的受体、优选为人的直肠内，距离肛门 $2\pm 1\text{cm}$ 处。

本发明所述白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂用于人急性肾损伤时，给药剂量为 $8\sim 32\text{mg/kg}$ 体重，优选为 $16\sim 32\text{mg/kg}$ 体重。

在本说明书中，没有特殊说明，所述“白头翁皂苷 B4”包括从植物中提取、分离和纯化得到的白头翁皂苷 B4 (HPLC 测定含量 $\geq 90\%$) 和以白头翁皂苷 B4 为主的组合物(其中经 HPLC 测定，白头翁皂苷 B4 的含量不少于 90%)，或者通过化学合成得到的白头翁皂苷 B4 (HPLC 测定含量 $\geq 90\%$)。

在本说明书中，没有特殊说明，所述“水”为经过净化处理的，可以用于粘膜给药制剂的水，包括但不限于：去离子水、重蒸水、注射用水等等。

在本说明书中，没有特殊说明，所述“约”用于表达某个特定的值的近似值也能取得等效的结果或效果。在本文中，“约”可以指 $\pm 20\%$ 范围内的值。

具体实施方式

以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解，这些实施例仅用于说明本发明，其不以任何方式限制本发明的范围。

下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的药材原料、试剂材料等，如无特殊说明，均为市售购买产品。其中，部分试剂购买情况如下：

白头翁皂苷 B4 (HPLC 检测纯度 98%)：江西本草天工科技有限责任公司，批号：20170301；

卡波姆 941 (CP-941)：北京国人逸康科技有限公司，批号：20120325；

卡波姆 980 (CP-980)：安徽纽曼精细化工有限公司；

羟丙基甲基纤维素 (HPMC)：安徽山河药用辅料股份有限公司，批号：120602；

羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)：安徽山河药用辅料股份有限公司，批号：130601；

混合脂肪酸甘油酯 34 型、混合脂肪酸甘油酯 36 型、混合脂肪酸甘油酯 38 型：湖北中料化工有限公司，批号：160325；

甘油：西陇化工股份有限公司，批号：120914。

试验例 1 白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的研究

初步拟定白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的处方组成为：

白头翁皂苷 B4(以下简称“B4”)，基质，甘油(保湿剂)，三乙醇胺(pH 调节剂)，去离子水。

本试验例中的白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的制备方法为：

将白头翁皂苷 B4 溶解于水中，过滤，得到白头翁皂苷 B4 水溶液；搅拌下缓缓将基质加入到所述白头翁皂苷 B4 水溶液，至混合均匀；继续搅拌，加入甘油；最后加入三乙醇胺，调 pH6~7；搅拌至溶胀均匀，即得。

1. 基质的筛选

按照表 1 所示的处方组成准备各组分，按照相同的方法制备成凝胶剂。以凝胶剂的外观、黏稠性、涂展性和稳定性为考察指标，对 CP-941、CP-980、HPMC 和 CMC-Na 进行考察。结果见表 1。

表 1 不同基质对凝胶剂的影响

基质	0.5% ^a CP-941	0.5% ^a CP-980	0.5% ^a HPMC	0.5% ^a CMC-Na
B4	1.2%	1.2%	1.2	1.2
甘油	10%	10%	10	10
三乙醇胺	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
去离子水	补至 100%	补至 100%	补至 100%	补至 100%

基质	0.5% ^a CP-941	0.5% ^a CP-980	0.5% ^a HPMC	0.5% ^a CMC-Na
55 °C/6 h	未分层	未分层	未分层	未分层
-20 °C/24 h	未分层	未分层	未分层	未分层
3000 转/15 min	未分层	未分层	未分层	未分层
黏稠性	适宜	较稠	差	差
涂展性	良好	不易涂展	很稀	很稀
外观	无色透明半固体状, 表面亮泽	无色透明半固体, 表面略显粗糙	无色透明, 呈流体状	无色透明, 呈流体状

^a: 质量百分比, 下同。

表 1 显示, HPMC 和 CMC-Na 在此浓度情况下并不能形成凝胶, 黏度小, 成液体状; 而 CP-941 和 CP-980 成型性较好, 但 CP-980 形成的凝胶较稠, 不易涂展, 且表面相比于 CP-941 略显粗糙。因此, 不同基质的直肠用凝胶剂的综合排序为: CP-941 > CP-980 > HPMC ≈ CMC-Na。故本发明优选 CP-941 和 CP-980 作为白头翁 B4 直肠用凝胶剂的基质, 最优选为 CP-941。

2. CP-941 用量的筛选

按照表 2 所示的处方组成准备各组分, 按照相同的方法制备成凝胶剂。以凝胶的外观、黏稠性、涂展性和稳定性为考察指标, 对 CP-941 的用量 (0.25%、0.5%、1.0%) 进行考察。

表 2 CP-941 不同用量的考察

编号	1	2	3
B4(% ^a)	1.2	1.2	1.2
CP-941(% ^a)	0.25	0.5	1.0
甘油(% ^a)	10	10	10
三乙醇胺(% ^a)	0.25	0.5	1.0
去离子水(% ^a)	补至 100%	补至 100%	补至 100%
55 °C/6 h	未分层	未分层	未分层
-20 °C/24 h	未分层	未分层	未分层
3000 转/15 min	未分层	未分层	未分层
黏稠性	较稀	适中	较稠
涂展性	易涂展, 但较湿	良好	不易涂展
外观	无色透明	无色透明	无色半透明

^a: 质量百分比。

表 2 显示, 卡波姆 941 用量为 0.25% 和 1.0% 时, 制成的凝胶黏稠性较稀或较稠, 而且涂展性不佳, 用量 0.5% 时无论是在黏稠性还是涂展性方面

均优于用量在 0.25%和 1.0%。故卡波姆 941 不同用量的凝胶剂的综合排序为：0.5%>0.25%>10%，最优选用量约为 0.5%。

3.甘油用量的筛选

按照表 3 所示的处方组成准备各组分，按照相同的方法制备成凝胶剂。以凝胶的外观、黏稠性、涂展性、稳定性和保湿性为考察指标，对甘油的用量进行了考察。结果见表 3 和表 4。

表 3 甘油不同用量考察

编号	1	2	3
B4(% ^a)	1.2	1.2	1.2
CP-941(% ^a)	0.5	0.5	0.5
甘油(% ^a)	5	10	15
三乙醇胺(% ^a)	0.5	0.5	0.5
去离子水(% ^a)	补至 100%	补至 100%	补至 100%
55 °C/6 h	未分层	未分层	未分层
-20 °C/24 h	未分层	未分层	未分层
3000 转/15 min	未分层	未分层	未分层
黏稠性	适中	适中	适中
涂展性	良好	良好	良好
外观	无色透明	无色透明	无色透明

^a: 质量百分比。

由表 3 可知，所制备的 3 批凝胶剂黏稠性、涂展性及稳定性相似。

表 4 甘油含量对凝胶的失水率的影响(n=3, $\bar{X} \pm s$)

甘油含量(%)	0.5h	1.0h	2.0h	4.0h	6.0h
5	3.7±0.8	4.4±0.9	6.8±1.0	10.5±1.6	18.1±2.1
10	4.2±0.7	4.0±0.5	6.1±1.6	9.4±0.9	15.2±1.1
15	5.3±1.4	4.5±0.8	7.9±0.5	13.2±1.5	21.5±1.2

但从表 4 可知，以失水率为指标（失水率越低，保湿性越好），不同甘油含量的凝胶剂的排序为：10%甘油>5%甘油>15%甘油。因此，本发明的白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂中，保湿剂甘油的用量可以约是 5%~15%（质量百分比），优选约为 5%~10%（质量百分比），最优选约为 10%（质量百分比）。

4. 结论

以凝胶剂的外观、黏稠性、涂展性、稳定性和保湿性为考察指标，筛选出最佳的凝胶基质为卡波姆 941，占凝胶剂总质量的 0.25%~0.5%，优选为

0.4%~0.6%；甘油用量 5%~15%，优选为 5%~10%。

基于此，白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的优选处方为：

白头翁皂苷 B4，卡波姆 941，甘油，三乙醇胺和水，pH=6~7；其中，以所述直肠用凝胶剂的总质量为基准，卡波姆 941 的质量百分比为 0.25%~0.5%，甘油的质量百分比为 5%~15%，卡波姆 941 与三乙醇胺和甘油的质量比为 1:1:15~1:1:25。

进一步优选的，白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的处方为：

白头翁皂苷 B4，卡波姆 941，甘油，三乙醇胺和水，pH=6~7；其中，以所述直肠用凝胶剂的总质量为基准，卡波姆 941 的质量百分比为 0.4%~0.6%，甘油的质量百分比为 5%~12%，卡波姆 941 与三乙醇胺和甘油的质量比为 1:1:20。

实施例 1 一种白头翁皂苷 B4 的直肠用凝胶剂

处方：

白头翁皂苷 B4	1.2g,
卡波姆 941	0.4g,
甘油	8g,
三乙醇胺	0.4g,
去离子水	72mL。

制备方法：

按照处方精密称取/量取各组分；将白头翁皂苷 B4 完全溶解于去离子水中（磁力搅拌），过滤，制得白头翁皂苷 B4 水溶液；取卡波姆 941 缓慢加入到所述白头翁皂苷 B4 水溶液中，边加边搅拌 20 分钟至混匀，再加入甘油继续搅拌 3 分钟，最后三乙醇胺，调 pH 至 6-7，搅拌，即得白头翁皂苷 B4 水凝胶制剂，得到 65ml，白头翁皂苷 B4 的含量约为 17.46mg/mL。

实施例 2 一种白头翁皂苷 B4 的直肠用凝胶剂

处方：

白头翁皂苷 B4	2.0g,
卡波姆 941	0.25g,
甘油	5g,
三乙醇胺	0.25g,
去离子水	91.5mL。

制备方法：

与实施例 1 的制备方法相同，共得到白头翁皂苷 B4 水凝胶制剂 80mL，

白头翁皂苷 B4 的含量约为 23.92mg/mL。

实施例 3 一种白头翁皂苷 B4 的直肠用凝胶剂

处方:

白头翁皂苷 B4	0.75g,
卡波姆 941	0.4g,
甘油	8g,
三乙醇胺	0.4g,
去离子水	90.45mL。

制备方法:

与实施例 1 的制备方法相同, 共得到白头翁皂苷 B4 水凝胶制剂 79mL, 白头翁皂苷 B4 的含量约为 8.73mg/mL。

实施例 4 一种白头翁皂苷 B4 的直肠用凝胶剂

处方:

白头翁皂苷 B4	2.5g,
卡波姆 941	0.25g,
甘油	5g,
三乙醇胺	0.25g,
去离子水	91.5mL。

制备方法:

与实施例 1 的制备方法相同, 共得到白头翁皂苷 B4 水凝胶制剂 80mL, 白头翁皂苷 B4 的含量约为 29.75mg/mL。

实施例 5 一种白头翁皂苷 B4 的直肠用凝胶剂

处方:

白头翁皂苷 B4	1.8g,
卡波姆 941	0.6g,
甘油	12g,
三乙醇胺	0.6g,
去离子水	85mL。

制备方法:

与实施例 1 的制备方法相同, 共得到白头翁皂苷 B4 水凝胶制剂 74mL, 白头翁皂苷 B4 的含量约为 22.42mg/mL。

试验例 2 白头翁皂苷 B4 栓剂的研究

白头翁皂苷 B4 水溶性好, 为了使药物在腔道中能吸收更好, 防止药物吸湿而引起栓剂变形或霉菌等微生物的滋长, 本发明的栓剂选用油脂性基质, 在油脂性基质中, 混合脂肪酸甘油酯无毒、无刺激性, 性质稳定, 价格适宜, 来源稳定, 并且具有不同的熔点, 可以根据药物的要求来选择。因此, 本发明的栓剂以混合脂肪酸甘油酯为基质。通过本试验例对混合脂肪酸甘油酯的型号、制剂工艺条件进行研究和筛选。

1. 基质的筛选

在本实验中, 主要以成品外观、融变时限及熔点为指标, 考察了混合脂肪酸甘油酯 34 型、36 型、38 型三种不同类型基质。

取上述三种类型基质各 4g, 分别置蒸发皿中, 55°C 水浴加热使完全溶解, 分别加入白头翁皂苷 B4 原料药 450mg 至已熔融基质中, 边加边搅匀, 注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为 20°C), 冷却 30min 后, 刮去溢出部分, 即得栓剂成品。

在进行外观判断时, 将制备的栓剂置于白色光纸下, 在日常光线下观察栓剂的外观, 观察指标为颜色的均匀度、栓剂的光滑程度以及用手触摸感觉的舒适度。在测定融变时限时, 每种类型栓剂取 3 粒, 在室温放置 30min 后, 分别放在 3 个金属的下层圆板上, 装入各自的不锈钢网架, 定时翻转, 同时控制温度为 37°C, 测定其融变时限。同时, 按照 2015 版药典四部通则 0612 熔点测定法第二法, 测定熔点。各项测定结果见表 5。

表 5 不同型号基质的测定筛选结果

评测指标	34 型	36 型	38 型
外观	外观均匀, 光滑	外观均匀, 光滑	有少量凹陷
融变时限 (min)	24	20	18
熔点°C	35.3°C	36.8°C	37.2°C

由表 5 示出的结果可知, 混合脂肪酸甘油酯 36 型与 34 型在成品外观方面均具有明显的优势, 而 36 型基质所制得含药栓的熔点在 37°C 左右, 符合一般使用要求。

因此, 本发明的白头翁皂苷 B4 栓剂的基质优选为混合脂肪酸甘油酯 34 型或 36 型中的一种或两种, 更优选为混合脂肪酸甘油酯 36 型。

2. 基质加热温度的选择

在加热融化半合成脂肪酸甘油酯时应注意温度不宜过高, 当熔融至三分之二或四分之三时, 应停止加热, 让其自行融化, 使完全熔融后的温度在 50°C 左右为宜, 而在注入栓模前应将温度控制在 40°C 左右, 温度过高会使冷却时间延长, 期间药粉有可能会沉淀, 造成含量不均匀, 因此, 本实验主要考察

基质的加热熔融温度对栓剂成型的影响。

取混合脂肪酸甘油酯(36型)基质三份,每份各4g,分别于55°C,60°C,65°C下熔融至约四分之三,停止加热,继续搅拌,待温度下降至50°C基本完全溶解后,分别加入白头翁皂苷B4原料药450mg至已熔融基质中,搅拌均匀后,注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为20°C),冷却30min后,刮去溢出部分,即得栓剂成品。观察其外观以选择最佳的基质加热温度。结果见表6。

表6 基质加热温度的考察

加热温度	55°C	60°C	65°C
外观	外观均匀,光滑	外观均匀,光滑	外观均匀,光滑

表6的结果示出,基质分别在三个考察的温度加热熔融,然后均降温到约50°C成型,得到的栓剂的外观均光滑、均匀,没有显著差异。因此,混合脂肪酸甘油酯36型在55~65°C下加热熔融,都可以达到基本相同的效果。为使基质温度降至50°C的时间缩短,可选择加热温度为约55°C。

3. 结论

本发明的白头翁皂苷B4直肠用栓剂,基质为油脂性基质,优选为混合脂肪酸甘油酯34型或36型中的一种或两种,更优选为混合脂肪酸甘油酯36型。制备工艺条件为:

将所述基质在55~65°C下加热至约三分之二至四分之三熔融,停止加热,搅拌至所述基质完全溶解,待基质温度下降至50±2°C,加入白头翁皂苷B4,搅拌分散均匀,注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为20°C),冷却30min后,刮去溢出部分,即得。

更优选的制备工艺条件为:

将所述基质在约55°C下加热至约三分之二至四分之三熔融,停止加热,搅拌至所述基质完全溶解,待基质温度下降至50±2°C,加入白头翁皂苷B4,搅拌分散均匀,注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中(模具温度约为20°C),冷却30min后,刮去溢出部分,即得。

上述白头翁皂苷B4直肠用栓剂,单个栓剂中白头翁皂苷B4的含量可以为50~200mg。

实施例6 一种白头翁皂苷B4直肠用栓剂

处方:

白头翁皂苷B4	4500mg,
混合脂肪酸甘油酯(36型)	40g。

制备方法:

按照处方称取各组分，将混合脂肪酸甘油酯（36型）置于蒸发皿中加热至 55℃，至约四分之三融化，停止加热，继续搅拌，降温至约 50℃，将白头翁皂苷 B4 加入到完全融化的基质中，搅拌至分散均匀。注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中（模具温度约为 20℃），冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

共制得栓剂 40 粒，每粒约重 1g，表面光滑、均匀，含白头翁皂苷 B4 112.5mg/粒。

实施例 7 一种白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂

处方：

白头翁皂苷 B4	5400mg,
混合脂肪酸甘油酯（36型）	40g。

制备方法：

按照处方称取各组分，将混合脂肪酸甘油酯（36型）置于蒸发皿中加热至 60℃，至约三分之二融化，停止加热，继续搅拌，降温至约 50℃，将白头翁皂苷 B4 加入到完全融化的基质中，搅拌至分散均匀。注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中（模具温度约为 20℃），冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

共制得栓剂 40 粒，每粒约重 1g，表面光滑、均匀，含白头翁皂苷 B4 135mg/粒。

实施例 8 一种白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂

处方：

白头翁皂苷 B4	4500mg,
混合脂肪酸甘油酯（34型）	40g,

制备方法：

按照处方称取各组分，将混合脂肪酸甘油酯（34型）置于蒸发皿中加热至 65℃，至约三分之二融化，停止加热，继续搅拌，降温至约 50℃，将白头翁皂苷 B4 加入到完全融化的基质中，搅拌至分散均匀。注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中（模具温度约为 20℃），冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

共制得栓剂 40 粒，每粒约重 1mg，表面光滑、均匀，含白头翁皂苷 B4 112.5mg/粒。

试验例 3 本发明的白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂的药效学研究

1. 不同 B4 制剂对庆大霉素致大鼠急性肾损伤的影响

庆大霉素急性肾衰竭模型主要通过影响肾小管上皮细胞膜脂质代谢及抑制线粒体的能量代谢等，造成肾小管细胞损伤而引起急性肾衰竭。庆大霉素引起的急性肾衰竭主要表现在肌酐和尿素氮增加，但是庆大霉素致肾毒性的机制仍不清楚。本实验通过肛门注入本发明的两种白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂，观察受试药对庆大霉素致大鼠 ARF 的防治作用，同时与口服（灌胃）白头翁皂苷 B4 比较。

1.1 实验动物和实验材料

1.1.1 动物 SD 大鼠，SPF 级，180-200g，雄性，湖南斯莱克景达实验动物有限公司，许可证号：SCXK(湘)2016-0002。

1.1.2 试剂硫酸庆大霉素注射剂，河南润弘制药股份有限公司，产品批号：1610202 每支 2ml/80mg

1.1.3 药物实施例 1 制备的白头翁皂苷 B4 凝胶剂（以下简称“B4 凝胶”）；实施例 6 制备的白头翁皂苷 B4 栓剂（以下简称“B4 栓剂”）；白头翁皂苷 B4（以下简称“B4 原粉”）；地塞米松，0.75g/片，安徽金太阳生化药业有限公司，批号：16032521。

地塞米松药液：取 4 片地塞米松研磨溶于 100ml 双蒸水中，稀释至 0.03mg/ml，即得。

B4 原粉药液：称取 2000mg B4 原粉研磨溶于 100ml 双蒸水中，得 20mg/ml 溶液。

1.1.4 仪器台式低速离心机；全自动生化分析仪；酶标仪

1.2 实验方法

1.2.1 造模前的准备

将所有动物进行编号再称重动物体重并记录数据。

1.2.2 造模方法

按 140mg/kg 的剂量腹腔注射硫酸庆大霉素原液，空白组腹腔注射等容积生理盐水，连续造模 7d。

1.2.3 分组、给药

将动物随机分空白组，模型组，阳性组药地塞米松组，B4 凝胶剂高、中、低剂量组，B4 栓剂高、中、低剂量组，B4 原粉组，每组 10 只动物，B4 凝胶剂组直肠给予凝胶剂，按 0.3ml/100g 体重给予，B4 栓剂组直肠给予栓剂，B4 原粉组和阳性组按 10ml/kg 体重灌胃给予相应药物，模型组和空白组灌胃等容积的双蒸水，从造模第二天开始连续给药 7 天。

1.2.4 指标检测

取尿用考马斯亮兰法检测尿蛋白，大鼠异氟烷麻醉后眼球取血，分离血

清,全自动生化分析上检测总蛋白(TP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)。

1.3 实验结果

1.3.1 不同制剂对庆大霉素致大鼠急性肾损伤血清中的指标的影响

结果见表7。

表7 B4不同制剂对庆大霉素致大鼠急性肾损伤血清指标的影响
(SD±Mean)

组别	剂量 mg/kg	TP(g/L)	BUN(mg/dl)	CREA(umol/L)
空白组	/	59.7±1.6	10.4±2.2	22.8±2.1
模型组	/	51.2±3.8 ^{##}	156.9±38.4 ^{##}	291.7±100.9 ^{##}
地塞米松组	0.3	65.7±5.8 ^{**}	79.3±33.6 ^{**}	83.2±31.9 ^{**}
B4凝胶剂高剂量组	200	58.0±3.0 ^{**△△}	52.3±22.8 ^{**△△}	120.7±53.0 ^{**△△}
B4凝胶剂中剂量组	100	55.9±3.3 [*]	84.5±37.7 ^{**}	126.8±45.5 ^{**}
B4凝胶剂低剂量组	50	54.8±4.1 [*]	110.9±33.7 [*]	244.8±86.0
B4栓剂高剂量组	200	57.0±1.8 ^{**△△}	62.9±37.1 ^{**△△}	139.2±50.1 ^{**△}
B4栓剂中剂量组	100	55.8±2.3 [*]	89.3±21.4 ^{**}	149.5±46.3 ^{**}
B4栓剂低剂量组	50	55.5±3.1 [*]	118.7±42.8 [*]	262.6±105.0
B4原粉组	200	53.2±4.3	126.4±37.6	268.7±56.2

注:与空白组比较[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与模型组比较^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;

与B4原粉组比较[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$ 。

表7的数据显示:

(1)造模7天后模型组与空白组相比较,血清中BUN,CREA显著升高($P<0.01$),TP显著降低($P<0.01$),说明造模成功。

(2)与模型组比较,B4凝胶组和B4栓剂组低、中、高三个剂量均能显著或极显著升高TP水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而B4原粉组则差异不显著。另外,B4凝胶和B4栓剂高剂量与B4原粉比较,TP升高的水平有显著性差异($P<0.01$);B4凝胶和B4栓剂中剂量与B4原粉比较,虽然没有显著性差异,但是两个直肠给药组的TP水平均高于口服给药组。

(3)与模型组比较,B4凝胶高、中、低剂量组,以及B4栓剂高、中、低剂量组的BUN水平显著或极显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),B4原粉组的BUN水平虽然也明显降低($P<0.05$);但是B4直肠给药的各个剂量组的BUN水平均低于口服给药组,且B4凝胶高剂量组和B4栓剂高剂量组BUN水平下降地更多,与B原粉组比较有显著性差异($P<0.01$)。

(4)与模型组比较,B4凝胶高、中剂量组,以及B4栓剂高、中剂量组

的 CREA 水平极显著降低 ($P<0.01$)，B4 原粉组的 CREA 水平虽然也明显降低 ($P<0.05$)；但是 B4 直肠给药的各个剂量组的 CREA 水平均低于口服给药组，且 B4 凝胶高剂量组和 B4 栓剂高剂量组 CREA 水平下降地更多，与 B 原粉组比较有显著或极显著差异 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

结论：

基于上述结果可知，同等剂量下，本发明的 B4 凝胶剂和 B4 栓剂对肾功能的保护作用要显著优于口服给药的原粉；更有意义的是，B4 凝胶剂和 B4 栓剂剂量仅是原粉的一半时，其逆转庆大霉素所致大鼠急性肾损伤的作用与口服原粉相当，甚至略好。

1.3.2 不同 B4 制剂对庆大霉素致大鼠急性肾损伤中尿蛋白的影响

结果见表 8。

表 8 不同 B4 制剂对庆大霉素致大鼠急性肾损伤中尿蛋白的影响

组别	剂量 (mg/kg)	尿蛋白 (mg/ml)		
		给药第 5 天	给第 6 天	给药第 7 天
空白组	/	3.46±0.66	2.51±0.69	2.93±0.54
模型组	/	5.46±0.58 ^{###}	5.51±0.67 ^{###}	5.98±1.31 ^{###}
地塞米松组	0.3	5.15±0.89	5.52±1.36	5.63±0.58
B4 凝胶剂高剂量组	200	4.13±1.08* ^Δ	4.26±1.16** ^Δ	4.24±1.54** ^Δ
B4 凝胶剂中剂量组	100	4.57±1.24*	4.61±1.41*	4.73±0.84*
B4 凝胶剂低剂量组	50	4.84±1.23	5.10±1.12	5.24±0.44
B4 栓剂高剂量组	200	4.19±1.38* ^Δ	4.27±0.99* ^Δ	4.60±0.77** ^Δ
B4 栓剂中剂量组	100	4.58±1.11*	4.66±1.26*	4.81±1.19*
B4 栓剂低剂量组	50	4.99±1.16	5.07±1.22	5.23±1.20
B4 原粉组	200	4.86±1.22	5.18±1.15	5.38±0.92

注：与空白组比较[#] $P<0.05$ ，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；

与 B4 原粉组比较^Δ $P<0.05$ ，^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

表 8 的数据示出：

(1) 给药第 5、6、7 天，与空白组比较，模型组尿蛋白含量显著升高，($P<0.01$)，说明造模成功。

(2) 与模型组比较，B4 凝胶高、中剂量组，B4 栓剂高、中剂量组在给药第 5、6、7 天大鼠尿蛋白含量显著降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)，而且与 B4 原粉组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。

(3) B4 凝胶低剂量组、B4 栓剂低剂量组和 B4 原粉组在给药第 5、6、7 天尿蛋白含量有降低的趋势，但与模型组比较无统计学意义。

结论：

基于上述结果可知, B4 凝胶剂和 B4 栓剂能够显著降低庆大霉素致急性肾损伤大鼠的尿蛋白水平, 而 B4 口服给药不能逆转尿蛋白的升高。因此, 本发明的 B4 直肠给药制剂作用极显著地优于 B4 口服制剂。

1.4 结论

根据以上实验结果提示: B4 凝胶剂、B4 栓剂均能显著改善庆大霉素所致急性肾损伤大鼠的肾功能(肌酐、尿素氮), 能减少尿蛋白的排出, 提高血清中的总蛋白含量(总蛋白), 对急性肾损伤大鼠有较好的保护作用; B4 原粉(口服)对急性肾损伤大鼠肾功能有改善的趋势。在这几个剂型(不同给药途径)对比中发现, 本发明的直肠给药的 B4 凝胶剂和 B4 栓剂其药效要显著优于口服的 B4 原粉, 且起效剂量更低。说明本发明的白头翁皂苷 B4 的直肠给药制剂在降低给药剂量的同时提高药效, 从而增大了临床用药的安全窗。

2. 不同 B4 制剂对顺铂所致小鼠急性肾损伤的影响

腹腔注射顺铂后, 顺铂对肾脏的不同部位均有毒性, 它可引起肾小球、肾小管功能及形态学改变。由于顺铂可引起肾血管收缩, 使肾血流量及肾小球滤过率下降, 从而引起蛋白尿、肾功能损伤等症状。本实验通过不同给药途径(直肠、口服)给予 B4 干预, 观察 B4 不同制剂对顺铂致小鼠 ARF 的防治作用。

2.1 实验材料

2.1.1 动物 ICR 小鼠, 16-18g, 雄性, 湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(湘)2016-0002。

2.1.2 试剂顺铂, 原液 5mg/kg, 临用前取顺铂加适量生理盐水配置成 1.5mg/ml 溶液备用。

2.1.3 药物实施例 1 制备的白头翁皂苷 B4 凝胶剂(以下简称“B4 凝胶”); 实施例 6 制备的白头翁皂苷 B4 栓剂(以下简称“B4 栓剂”); 白头翁皂苷 B4(以下简称“B4 原粉”); 地塞米松, 0.75g/片, 安徽金太阳生化药业有限公司, 批号: 16032521。

地塞米松药液: 取 4 片地塞米松研磨溶于 100ml 双蒸水中, 稀释至 0.03mg/ml, 即得。

B4 原粉药液: 称取 1000mg B4 原粉研磨溶于 100ml 双蒸水中, 得 10mg/ml 溶液。

2.1.4 仪器台式低速离心机; 全自动生化分析仪

2.2 实验方法

2.2.1 造模前的准备

将所有动物进行编号, 再称量动物的体重,

2.2.2 造模方法

按顺铂 15ml/kg 的剂量造模，正常组腹腔注射生理盐水，其他组腹腔注射顺铂注射液。

2.2.3 分组、给药

将动物随机分空白组，模型组，阳性组药地塞米松组，B4 凝胶剂高、中、低剂量组，B4 栓剂高、中、低剂量组组，B4 原粉组，每组 10 只动物，B4 凝胶剂组直肠给予凝胶剂，按 0.3ml/100g 体重给予，B4 栓剂组直肠给予栓剂，B4 原粉组和阳性组按 20ml/kg 体重灌胃给予相应药物，模型组和空白组灌胃等容积的双蒸水，从造模当天开始连续给药 4 天。第 4 天给药前禁食 16-18 小时

2.2.4 指标检测

末次给药后 1 小时取尿，测尿蛋白，于眼球取血，分离血清，全自动生化分析上检测总蛋白 (TP)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cre)。

2.3 实验结果：见表 9。

表 9 不同 B4 制剂对顺铂所致小鼠急性肾损伤的影响 (SD±Mean)

组别	剂量 mg/kg	TP (g/L)	BUN (mg/dl)	CREA (umol/L)	尿蛋白 mg/ml
空白组	/	51.61±2.31	25.14±4.34	25.56±4.00	0.89±0.11
模型组	/	45.26±2.19 ^{###}	61.95±11.03 ^{###}	41.69±3.66 ^{###}	1.76±0.27 ^{###}
地塞米松组	0.6	52.90±2.50 ^{**}	42.97±17.45 ^{**}	30.10±3.93 ^{**}	1.00±0.24 ^{**}
B4 凝胶剂高剂量组	400	49.79±2.01 ^{**△}	43.58±16.95 ^{**}	31.88±8.13 ^{**}	1.19±0.19 ^{**}
B4 凝胶剂中剂量组	200	48.87±2.36 [*]	49.79±17.68 [*]	34.40±7.07 [*]	1.35±0.16 [*]
B4 凝胶剂低剂量组	100	46.58±2.25	54.40±14.30	38.10±3.75	1.53±0.39
B4 栓剂高剂量组	400	49.43±2.50 ^{**△}	44.26±15.76 [*]	29.27±5.66 ^{**}	1.18±0.20 ^{**}
B4 栓剂中剂量组	200	48.36±2.10 [*]	50.89±17.87 [*]	35.00±4.24 [*]	1.21±0.41 [*]
B4 栓剂低剂量组	100	46.25±1.83	54.84±25.27	39.70±4.52	1.48±0.41
B4 原粉组	400	46.12±2.27	55.86±13.91	38.11±9.56	1.55±0.45

注：与空白组比较#P<0.05，^{###}P<0.01；与模型组比较*P<0.05，**P<0.01；

与 B4 原粉组比较△P<0.05。

表 9 的数据示出：

(1) 与空白组比较，模型组血清中 BUN、CREA 含量及尿蛋白显著升高 (P<0.01)，其血清总蛋白(TP)含量显著下降 (P<0.01)，说明造模成功。

(2) 与模型组比较，B4 凝胶剂高、中剂量组，B4 栓剂高、中剂量组均能显著或极显著地升高急性肾损伤小鼠血清 TP 含量 (P<0.01 或 P<0.05)；

B4 凝胶和 B4 栓剂低剂量组，以及 B4 原粉组 TP 含量有弱的升高趋势。B4 凝胶和 B4 栓剂高剂量组与 B4 原粉组比较，TP 含量有显著差异 ($P < 0.05$)。

(3) 与模型组比较，B4 凝胶剂高、中剂量组，B4 栓剂高、中剂量组均能显著或极显著地降低急性肾损伤小鼠血清 BUN 和 CREA 水平 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)；B4 凝胶和 B4 栓剂低剂量组，以及 B4 原粉组血清 BUN 和 CREA 水平有所下降，但是没有差异不显著。

(4) 与模型组比较，B4 凝胶剂高、中剂量组，B4 栓剂高、中剂量组均能显著或极显著地降低急性肾损伤小鼠尿蛋白水平 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)；B4 凝胶和 B4 栓剂低剂量组，以及 B4 原粉组尿蛋白水平有所下降，但是没有差异不显著。

2.4 结论

根据以上实验结果提示：B4 凝胶剂、B4 栓剂均能显著改善顺铂所致急性肾损伤小鼠的肾功能：降低血清中肌酐、尿素氮水平，减少尿蛋白的排出，提高血清中的总蛋白含量，对急性肾损伤小鼠有较好的保护作用。B4 原粉（口服）对急性肾损伤小鼠具有降低血清 BUN、CREA 以及尿蛋白含量的趋势，也显示出升高血清总蛋白的趋势，但是与模型组比较差异不显著。不同给药途径对比发现，本发明直肠给药的 B4 凝胶剂和 B4 栓剂其药效要远优于口服的 B4 原粉，且起效剂量更低。说明本发明的白头翁皂苷 B4 直肠给药制剂可以有效降低白头翁皂苷 B4 的剂量，从而增大了安全窗。

总之，本发明提供的白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂，逆转和/改善庆大霉素、顺铂所致急性肾损伤的作用优于口服给药制剂，且起效剂量低，安全性更好，因而具有明显的优势。

权 利 要 求

1. 一种白头翁皂苷 B4 的直肠粘膜给药制剂，包括白头翁皂苷 B4 和药学上可以接受的基质；

优选的，白头翁皂苷 B4 是所述直肠粘膜给药制剂的唯一活性成分；

还优选的，所述直肠粘膜给药制剂选自直肠用凝胶剂和直肠用栓剂中的一种或两种。

2. 根据权利要求 1 所述的直肠粘膜给药制剂，其特征在于，所述药学上可以接受的基质选自丙烯酸树脂类、纤维素衍生物类、乙烯聚合物类、天然树胶和油脂性栓剂基质中的一种或多种；

优选的，所述药学上可以接受的基质选自卡波姆、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和混合脂肪酸甘油酯中的一种或多种。

3. 一种白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂， $\text{pH}=6\sim 7$ ，包括有效量的白头翁皂苷 B4、选自卡波姆、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠中的一种或多种的药学上可以接受的基质、保湿剂、 pH 调节剂和水。

4. 根据权利要求 3 所述的白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，其特征在于，所述药学上可以接受的基质为卡波姆；优选为卡波姆 941 和卡波姆 980 中的一种或两种；更优选为卡波姆 941；

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，卡波姆 941 的质量百分比为 $0.25\%\sim 1\%$ ，更优选为 $0.25\%\sim 0.5\%$ ，最优选为 $0.4\%\sim 0.6\%$ 。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂，其特征在于，所述保湿剂选自甘油和丙二醇中的一种或两种，更优选为甘油；

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，甘油的质量百分比为 $5\%\sim 15\%$ ，更优选为 $5\%\sim 10\%$ ；

还优选的，所述 pH 调节剂选自三乙醇胺、氢氧化钠、乙二胺、月桂胺和碳酸氢钠中的一种或多种；更优选为三乙醇胺；

进一步优选的，以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，三乙醇胺的质量百分比为 $0.25\%\sim 1\%$ ，更优选为 $0.25\%\sim 0.5\%$ 。

6. 一种白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂， $\text{pH}=6\sim 7$ ，包括白头翁皂苷 B4、卡波姆 941、甘油、三乙醇胺和水；以所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的总质量为基准，各组分的质量百分比为：

$1\%\sim 20\%$ 白头翁皂苷 B4， $0.25\%\sim 0.5\%$ 卡波姆 941， $5\%\sim 10\%$ 甘油， $0.25\%\sim 5\%$ 三乙醇胺，和余量的水；

优选的，卡波姆 941 和三乙醇胺的质量比为 1:1；

优选的，卡波姆 941 和甘油的质量比为 1:15~25，更优选为 1:20；

优选的，卡波姆 941 和水的质量比为 1:150~200，更优选为 1:180。

7. 权利要求 3 至 6 中任一项所述白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂的制备方法，包括如下操作：

将白头翁皂苷 B4 溶解于水中，过滤；搅拌下加入所述药学上可以接受的基质、保湿剂，使分散均匀；加入所述 pH 调节剂，调 pH 至 6~7，即得；

优选的，所述制备方法包括如下操作：

按照质量配比，准备卡波姆 941、甘油、三乙醇胺和水；按照直肠用凝胶剂的药物含量准备白头翁皂苷 B4；将白头翁皂苷 B4 溶解于水中，过滤，得到白头翁皂苷 B4 水溶液；搅拌下缓缓将卡波姆 941 加入到所述白头翁皂苷 B4 水溶液，至混合均匀；继续搅拌，加入甘油；最后加入三乙醇胺，调 pH6~7；搅拌至溶胀均匀，即得。

8. 一种白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂，包括有效量的白头翁皂苷 B4 和混合脂肪酸甘油酯；

优选的，所述混合脂肪酸甘油酯选自混合脂肪酸甘油酯 34 型、混合脂肪酸甘油酯 36 型和混合脂肪酸甘油酯 38 型中的一种或多种；更优选为混合脂肪酸甘油酯 34 型或混合脂肪酸甘油酯 36 型中的一种或两种；最优选为混合脂肪酸甘油酯 36 型。

9. 权利要求 8 所述的白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂的制备方法，包括如下操作：

取所述混合脂肪酸甘油酯，加热至三分之二至四分之三熔融，停止加热，搅拌，待基质温度下降至 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ ，加入白头翁皂苷 B4，搅拌分散均匀，注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中，模具温度为 20°C 左右，冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得；

优选的，所述制备方法包括如下操作：

取混合脂肪酸甘油酯 36 型， $55 \sim 60^\circ\text{C}$ 下加热至三分之二或四分之三熔融，停止加热，搅拌，待基质温度下降至 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ ，加入白头翁皂苷 B4，搅拌分散均匀，注入已均匀涂布好液体石蜡的栓模中，模具温度为 20°C 左右，冷却 30min 后，刮去溢出部分，即得。

10. 权利要求 1 或 2 所述白头翁皂苷 B4 直肠粘膜给药制剂、权利要求 3 至 6 中任一项所述的白头翁皂苷 B4 直肠用凝胶剂或权利要求 8 所述的白头翁皂苷 B4 直肠用栓剂在制备治疗急性肾损伤的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/071716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/02(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K;A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI; SIPOABS; CNTXT; CNKI; CNABS; STN on the Web: 直肠粘膜, 甘油, 白头翁皂甙, 卡波姆, 941, 凝胶, 直肠, 白头翁皂苷, rectal, gel, echinoside, carbomer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105213410 A (LIU, QI) 06 January 2016 (2016-01-06) abstract, and claim 1	1-5, 7-10
Y	马维娜等 (MA, Weina et al.). "药用凝胶剂的研究进展 (Non-official translation: The Research Progress of Medicinal Gels)" <i>实用药物与临床 (Practical Pharmacy and Clinical Remedies)</i> , Vol. 17, No. 12, 31 December 2014 (2014-12-31), pp. 1624-1628	1-5, 7-10
A	CN 103446237 A (SUZHOU YOUSEEN NEW DRUG R & D CO., LTD.) 18 December 2013 (2013-12-18) abstract, and claims 1-4	1-10
A	CN 105854021 A (FOURTH MILITARY MEDICAL UNIVERSITY OF PLA) 17 August 2016 (2016-08-17) abstract, claims 1-10, and description, paragraph 30	1-10
A	CN 1903174 A (BEIJING COSCI MED-TECH CO., LTD.) 31 January 2007 (2007-01-31) abstract, and description, pp. 4 and 5	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 August 2018		Date of mailing of the international search report 05 September 2018
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/071716

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105193705 A (TIANJIN SPIRIN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 30 December 2015 (2015-12-30) abstract, and claims 1-7	1-10
A	CN 1903351 A (BEIJING COSCI MED-TECH CO., LTD.) 31 January 2007 (2007-01-31) description, p. 7	1-10
A	刘雅敏等 (LIU, Yamin et al.). "混合脂肪酸甘油酯 (Mixed Fatty Acid Glyceride)" 药物制剂常用辅料 (Non-official translation: <i>Pharmaceutical Preparation Common Auxiliary Materials</i>), 31 January 1994 (1994-01-31), pp. 219-220	1, 2, 8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/071716

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105213410	A	06 January 2016	None			
CN	103446237	A	18 December 2013	None			
CN	105854021	A	17 August 2016	CN	105854021	B	22 May 2018
CN	1903174	A	31 January 2007	CN	100446753	C	31 December 2008
CN	105193705	A	30 December 2015	None			
CN	1903351	A	31 January 2007	CN	100450528	C	14 January 2009

A. 主题的分类 A61K 9/02(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K;A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI; SIPOABS; CNTXT; CNKI; CNABS; STN on the Web:直肠粘膜, 甘油, 白头翁皂甙, 卡波姆, 941, 凝胶, 直肠, 白头翁皂苷, rectal, gel, echinoside, carbomer		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 105213410 A (刘琦) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 说明书摘要, 权利要求1	1-5, 7-10
Y	马维娜等. "药用凝胶剂的研究进展" 《实用药物与临床》, 第17卷, 第12期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 第1624-1628页	1-5, 7-10
A	CN 103446237 A (苏州玉森新药开发有限公司) 2013年 12月 18日 (2013 - 12 - 18) 说明书摘要, 权利要求1-4	1-10
A	CN 105854021 A (中国人民解放军第四军医大学) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 说明书摘要, 权利要求1-10, 说明书第30段	1-10
A	CN 1903174 A (北京科信必成医药科技发展有限公司) 2007年 1月 31日 (2007 - 01 - 31) 说明书摘要, 说明书第4-5页	1-10
A	CN 105193705 A (天津施普瑞生物科技有限公司) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 说明书摘要, 权利要求1-7	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2018年 8月 15日		国际检索报告邮寄日期 2018年 9月 5日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 崔传明 电话号码 86-(10)-53961869

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1903351 A (北京科信必成医药科技发展有限公司) 2007年 1月 31日 (2007 - 01 - 31) 说明书, 说明书第7页	1-10
A	刘雅敏等. "混合脂肪酸甘油酯" 《药物制剂常用辅料》, 1994年 1月 31日 (1994 - 01 - 31), 第219-220页	1-2, 8-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/071716

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105213410	A	2016年 1月 6日	无	
CN	103446237	A	2013年 12月 18日	无	
CN	105854021	A	2016年 8月 17日	CN	105854021 B 2018年 5月 22日
CN	1903174	A	2007年 1月 31日	CN	100446753 C 2008年 12月 31日
CN	105193705	A	2015年 12月 30日	无	
CN	1903351	A	2007年 1月 31日	CN	100450528 C 2009年 1月 14日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)