

依达拉奉剂型

技术领域

5 本发明属于制药领域。具体而言，本发明涉及新型依达拉奉药物剂型，尤其是口服剂型，以及利用依达拉奉有效治疗人类氧化性应激相关疾病的用途。

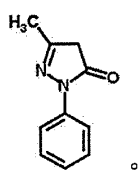
背景技术

10 自由基是正常细胞有氧代谢的常见结果。人体的内置抗氧化系统在预防因自由基引起的损伤方面起到了决定性作用。然而，抗氧化剂的失衡防御机制、自由基的过度生产或从环境引入生命系统导致通向神经变性的严重障碍。神经细胞转神经变性疾病中遭受机能或感官的丧失。除若干环境或遗传因素之外，氧化性应激（OS）引起自由基攻击神经细胞，给神经变性的贡献是灾难性的。虽然氧对生命是必不可少，但代谢失衡和过量活性氧（ROS）生成是全球慢性疾病和变性疾病例如衰老和其他变性疾病的主要病因，这些变性疾病诸如人类的阿尔茨海默病（AD）、帕金森氏病（PD）、多发性硬化症（MS）、肌萎缩性侧束硬化症（ALS）、动脉粥样硬化症、癌症、糖尿病、类风湿关节炎（RA）、缺血性灌注后损伤、心肌梗塞、心血管病、慢性炎症、
15 中风和感染性休克。根据世界卫生组织（WHO）的报告，全世界前 10 种致死性疾病为缺血性心脏病、中风、慢性阻塞性肺病（COPD）、下呼吸道感染、气管/支气管/肺癌、HIV/AIDS、腹泻、糖尿病、高血压和肺结核（前 1 至前 10，降序排列）。全球有 2880 万个患者在 2012 年因这些疾病死亡（主要由排序在前 4 的致死性疾病所导致）。缺血性心脏病占有所有死亡的近 25.7%，中风占近 23.3%，而 COPD 和下呼吸道感染分别占总死亡的近 10.7%。各种研究表明，氧化性应激是前 10
20 种致死性疾病中大多数疾病，尤其是缺血性心脏病、中风、COPD、HIV/AIDS 和糖尿病的主因。与氧化性应激相关疾病的全球市场在 2000 亿美元以上。

30

由于氧化性应激是许多慢性、变性和致死性疾病的根本所在，这提示迫切需要抗氧化剂来帮助控制体内 ROS 水平。因此，作为强烈和潜在的自由基清除剂或抗氧化剂，依达拉奉能在降低 ROS 水平和减少氧化性应激方面发挥重要作用。可以预期，依达拉奉在不久的将来可用于治疗致死性疾病，或者使其风险最小化。

依达拉奉 (edaravone)，又称为 MCI-186，化学名：3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮，分子式 $C_{10}H_{10}N_2O$ ，分子量 174.19，结构式：



它是强烈的合成氧自由基清除剂，具有抗氧化作用，以减少氧化性应激，并且经由非酶促脂质过氧化和脂氧合酶途径抑制脂质过氧化。除此之外，依达拉奉还在炎症、基质金属蛋白酶、一氧化氮产生和细胞凋亡方面显示有益效果。Mitsubishi Tanabe Pharm Corp. (日本大阪) 首先开发出依达拉奉，并在 2001 年以 Radicut 上市，成为世界上第一个神经血管保护药物。2001 年，日本公共卫生和福利部批准该药用于治疗脑梗、急性缺血性中风 (AIS) 患者。从那时起，依达拉奉不仅常用于治疗 AIS，还用于治疗 ROS 相关疾病，诸如心血管病和中风。尽管依达拉奉在日本、印度和中国为常用处方药物，但其在美国和其他西方国家尚未得到批准，这主要是由于其在肝脏和肾脏中的毒性以及缺乏临床研究支撑依达拉奉的有益效果。仍有许多国家正致力于依达拉奉的临床研究。

依达拉奉设计成酚样化合物，而酚是所有酚类抗氧化剂的官能团之一，其中酚类抗氧化剂由与芳香环连接的羟基 (-OH) 组成，并且负责抗氧化特性。通过捐献一个氢离子给自由基，继而变成一基团，酚类淬灭自由基。然而，酚上电子通过芳香环经由共振电子去局部化而稳定，且活性下降。但是由于毒性和腐蚀性，即便显现出自由基清除

作用和已证明是潜在的抗氧化剂，酚类并不适用于制药用途。

另一方面，尤其存在芳香羟基，依达拉奉预期具有与酚类相同的活性，并显示相似的抗氧化和自由基清除效果。依达拉奉可被分类为三种不同的互变异构形式，即胺形、酮形和烯醇形。芳香羟基经由酮-烯醇互变异构而产生。然而，与酚类相反，依达拉奉没有酚类的毒性作用，这是依达拉奉比酚类更具优势的缘由之一。

依达拉奉的 pKa 为 7.0，因此生理 pH 条件下，约 50% 的依达拉奉是离子化的，并且以阴离子形式存在。依达拉奉的阴离子形式也是更具反应性的形式，其在大脑中很容易与 ROS 反应，产生抗氧化作用。依达拉奉相比其他自由基清除剂（诸如艾地苯醌、黄芩素和儿茶酚）的优势在于，容易透过血脑屏障，这是因为依达拉奉是低分子量的亲脂分子，在水和脂质中均有溶解特性。因此，它可很容易地穿过血脑屏障，抵达脑中靶点发挥作用。依达拉奉的血浆水平与脑脊液水平之比预计在 50-65%。这些特性可能是依达拉奉在脑梗中具有神经保护作用，而其他抗氧化剂没有该作用的原因。

目前市场上只有依达拉奉的肠胃外给药制剂，例如注射液，但该制剂从患者的顺从性上看，不适合长期治疗，因此为了实现最佳疗效，迫切需要依达拉奉的其他剂型，尤其口服剂型。然而，本发明人和其他研究者的初步数据表明，依达拉奉的透过性低，水溶性、生物利用度和稳定性差，半衰期短，肝毒和肾毒等副作用，对任何氧化性应激相关疾病而言，都是临床前和临床研究中取得预期疗效的主要障碍。

依达拉奉口服给药的研究可参见中国专利申请 CN101953832A，其公开了 β -环糊精包合依达拉奉的口服药物组合物及其制备方法，其中该组合物的质量比组成为依达拉奉 1 份，环糊精 6-100 份。但本领域对效果更好的剂型仍存在需求。

发明概述

为了解决上述技术问题，本申请采用基于脂质、固相分散体和助溶剂的制剂策略，从而获得了新型剂型的最佳疗效。

5 1) 基于脂质的药物递送系统：基于脂质的药物递送系统已显示以口服给药形式难以制药的候选药物的巨大潜力，并已推出若干成功上市的药品。将药物预先溶解在脂质、表面活性剂，或脂质与表面活性剂的混合物中，可忽略溶解/溶出步骤，这是口服吸收水溶性差药物的关键限速因素，其结果提高了生物利用度，绕道肝脏减少了肝毒（经淋巴吸收），并且能够减少肾毒（机制不明）。基于脂质的药物递送系统包括脂质溶液、脂质悬浮液、表面活性剂或聚合物-脂质混合的胶束、自微乳化药物递送系统和纳米乳液制剂。

10

 2) 基于固相分散体的策略：固相分散体技术是在固体阶段，将一种或多种活性成分分散在惰性基质中，从而实现提高的生物利用度（通过增加溶解度、溶出率和渗透性）、药物的缓释、固相性质的改变以及稳定性。

15

 3) 基于助溶剂的策略：有些水溶性差的分子在由水性/有机助溶剂组成的溶液中是足以增溶的，但也有些水溶性差的分子仅在全部为有机的溶液，或者由一种溶剂组成或由溶剂/表面活性剂的混合物组成的溶液中才增溶。该策略最广泛用于口服给药形式难以制药的候选药物，以提高生物利用度。

20

 本发明的主要目的是有效使用依达拉奉，通过实现理想的生物利用度，延长的半衰期，减少的与肝和肾相关的副作用，从而获得最佳疗效。依达拉奉的固体、半固体和液体制剂是基于助溶剂的系统、脂质溶液、脂质悬浮液、自微乳化药物递送系统、纳米乳液、胶束^[1-4]和固相分散体。本发明尤其为依达拉奉以下列形式提供了实用的解决之道：固体剂型，如片剂，或硬明胶胶囊中的粉末填料，或液体剂型，

25

30

如硬胶囊或软明胶胶囊中的液体填料。

具体而言，本发明涉及下列依达拉奉制剂 1（脂质制剂）及其制备方法：

5 本发明提供一种基于脂质的药物递送系统，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐，以及脂质。

10 根据本发明，脂质是指所有含甘油三酯和不同碳链长度的饱和及不饱和脂肪酸的天然或人工合成脂肪，优选 Caproyl 90、Capmul MCM 和 Caproyl PGMC。

15 根据本发明，脂质包括天然产物油、半合成脂质（通过化学组合来自天然产物植物油的中链饱和脂肪酸或甘油与一种或多种亲水性化学部分而制备）和全合成脂质（主要是天然乙醇酸）。水不溶性脂质包括蜂蜡、油酸、大豆脂肪酸、维生素 E、玉米油单-二-甘油三酯、中链（C8/C10）甘油单酯和甘油二酯、脂肪酸的丙二醇酯等。

20 脂质为甘油三酯，可进一步分类为长链甘油三酯（LCT）、中链甘油三酯（MCT）和短链甘油三酯（SCT）。其中，长链甘油三酯包括氢化大豆油、氢化植物油、玉米油、橄榄油、豆油、花生油、芝麻油等。中链甘油三酯包括来自可可油或棕榈籽油的辛酸/癸酸甘油三酯等。具体地，在基于脂质的药物递送系统中，玉米油、棉籽油、Captex 355、油酸甘油酯（peceol）、花生油、辛酸甘油三酯、蓖麻油、芝麻油、Miglyol 812、葵花油、Capmul MCM、Capryol PGMC 等可用作脂
25 质。

30 根据本发明，基于脂质的药物递送系统包括治疗剂（依达拉奉）、油性介质/脂质、表面活性剂、辅助表面活性剂、助溶剂、脂质体和/或固体脂质纳米粒子等。

根据本发明，基于脂质的药物递送系统还包括赋形剂和/或添加剂。其中，赋形剂为化学甘油三酯、部分甘油三酯、半合成油性酯和半合成非离子表面活性剂酯，或者选自水不可溶的蜂蜡、油酸、大豆脂肪酸、维生素 E、玉米油单-二-甘油三酯、中链（C8/C10）甘油单酯和甘油二酯和脂肪酸的丙二醇酯。

添加剂包括固相吸附剂、水溶性和脂溶性抗氧化剂、酸化剂、螯合剂和缓冲剂。其中固相吸附剂包括硅基吸附剂和非硅基吸附剂，硅基吸附剂包括 Aerosil 200 和偏硅酸镁铝，非硅基吸附剂包括微晶纤维素、滑石、无水磷酸氢二钙（DCPA）、由烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素糖等基团组成的水溶性聚合物。螯合剂为选自乙二胺、乙二胺四乙酸二钠钙和乙二胺四乙酸二钠的至少一种。酸化剂包括但不限于柠檬酸、乙酸、富马酸、盐酸和硝酸。缓冲剂包括但不限于偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠、柠檬酸钠。水溶性或脂溶性抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、次硫酸盐、焦亚硫酸钠。

根据本发明，除依达拉奉之外，基于脂质的药物递送系统具体还包括 Capryol™ PGMC、Cremophor® RH 40、Labrasol、TPGS 1000、Transcutol P 和/或 Aerosil 200。

根据本发明，基于脂质的药物递送系统还包括水溶性有机溶剂、表面活性剂、辅助表面活性剂、聚合物增溶剂、磷脂、酸化剂、缓冲剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂和/或固相吸附剂。其中，水溶性有机溶剂包括但不限于 PEG 200-10,000、聚乙烯己内酰胺（PCL）、聚乙酸乙烯酯（PVA）或其共聚物、水溶性形式的维生素 E 和乙醇，其中 PEG 200-10,000 包括例如 PEG 300，PEG 400，PEG 1,000 和 PEG 6,000，既用作水溶性有机溶剂，也用作增溶剂。表面活性剂包括水溶性表面活性剂和非水溶性表面活性剂。水溶性表面活性剂是其中脂肪酸为不饱和

和或饱和的膳食油的衍生物，通过 PEG 与水解植物油反应、醇与氧化
乙烯反应生成烷基醚乙氧基化物、或者基于聚山梨醇酯的植物油与氧
化乙烯反应而合成，包括但不限于 Cremophor RH 40、Labrasol、TPGS
1000、Tween 20、Cremophor E1 和 Tween 80。辅助表面活性剂基于聚
5 乙二醇、聚丙二醇、乙醇和甘油，尤其是 PEG 300、PEG 400、丙二醇、
甘油、乙醇、Transcutol HP 和 Transcutol P。聚合物增溶剂包括但不限
于 Soluplus，壳聚糖，聚乙烯吡咯烷酮（PVP），PVP/VA，HPC，HPMC，
HPMCAS，eudragit E100，基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯
酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物，既用作聚合物增溶剂，也
10 用作稳定剂。

根据本发明，基于脂质的药物递送系统还包括聚合物载体，选自
Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、
PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit
15 E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯
酸甲酯的阳离子共聚物，优选 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）
或聚乙二醇。

根据本发明，基于脂质的药物递送系统选自脂质溶液、脂质悬浮
20 液、表面活性剂或聚合物-脂质混合胶束、自微米乳化药物递送系统
（SMEDDS）和纳米乳液制剂。

根据本发明，在基于脂质的药物递送系统中，SMEDDS 为固相，
还包括吸附剂，优选 Aerosil 200。

25 根据本发明，在基于脂质的药物递送系统中，纳米乳液制剂还包
括水/缓冲剂。

本发明还提供基于脂质的药物递送系统的制备方法，包括下列步
30 骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐溶解在脂质、表面活性剂，或脂质与表面活性剂的混合物中。

本发明涉及下列依达拉奉制剂 2（固相分散体）及其制备方法：

5 本发明提供一种固相分散体制剂，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐，以及聚合物载体。

根据本发明，聚合物载体为水溶性聚合物，选自 N-乙烯基内酰胺均聚物、N-乙烯基内酰胺共聚物、纤维素酯、纤维素醚、聚亚烷基氧化物、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、丙烯酸的均聚物和共聚物、甲基丙烯酸的均聚物和共聚物、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯聚合物、乙酸乙烯酯共聚物、羧乙烯基聚合物、寡糖、多糖及其混合物。

根据本发明，水溶性聚合物选自烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、羟乙基纤维素（HEC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟乙基甲基纤维素（HEMC）、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钾、纤维素乙酸琥珀酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸共聚物、聚（甲基）丙烯酸聚合物、聚（羟烷基丙烯酸酯）、聚（羟烷基甲基丙烯酸酯）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、乙烯基吡咯烷酮均聚物、乙烯基吡咯烷酮共聚物、聚维酮、乙烯基吡咯烷酮-乙烯基乙酸酯共聚物（共聚维酮）、乙酸乙烯酯的共聚物、丙酸乙烯酯的共聚物、乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物、聚乙二醇、聚乙烯醇、部分水解的聚乙酸乙烯酯、明胶、藻酸钠、可溶性淀粉、阿拉伯胶、糊精、透明质酸、软骨素硫酸钠、藻酸丙二醇酯、琼脂、黄芪胶、黄原胶、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙酸乙烯酯-二乙基氨基乙酸酯、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、聚乙二醇（macrogol）、聚氧乙烯、聚氧丙烯、环氧乙烷（EO）和环氧丙烷（PO）

的共聚物、卡拉胶、半乳甘露聚糖及其组合物。

5 根据本发明，所述聚合物载体选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物，尤其选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）或聚乙二醇（PEG）。

10 根据本发明，固相分散体制剂还包括表面活性剂（阴性、阳性或两性表面活性剂）。其中表面活性剂选自十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠（SDS），月桂基硫酸钠（SLS）、聚氧乙烯山梨醇酐长链脂肪酸酯、维生素 E-TPGS、胆盐、脱氧胆酸钠、甘胆酸钠、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇及其组合。优选的，表面活性剂为 TPGS 1000。

15 根据本发明，固相分散体制剂具体包括依达拉奉、Soluplus 以及任选的 TPGS 1000。

20 根据本发明，固相分散体还包括可药用赋形剂，所述赋形剂选自崩解剂、润滑剂、助流剂、抗粘附剂、惰性填料、润湿剂、pH 改性剂、粘合剂、溶解度改性剂、重结晶抑制剂、稀释剂及其组合。

根据本发明，固相分散体可制成片剂、环、贴剂、胶囊、丸剂、粒剂、细颗粒或粉末。

25 本发明还提供固相分散体制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐分散在聚合物载体和任选的表面活性剂中，通过选自下列的步骤制备：融冰浴搅拌、薄膜冷却、液氮、喷雾凝结、热熔挤出、MeltrexTM、熔融凝聚、或溶剂蒸发（烘干、真空干燥、旋转蒸发、热板加热、喷雾干燥、冷冻干燥、超临界抗溶剂、共沉淀、静电纺丝、喷雾冷干、超快冷干、流体床涂布）和溶剂

30

熔融。

本发明涉及下列依达拉奉制剂 3（胶束制剂）及其制备方法：

5 本发明提供一种基于胶束的制剂，其包括活性成分依达拉奉或可药用盐、聚合物载体和水/缓冲剂。有效量的治疗剂依达拉奉包含在胶束中。

10 根据本发明，所述聚合物载体选自 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、壳聚糖、PVP、PVP/VA、HPC、羟丙基甲基纤维素乙酸酯（HPMCAS）、eudragit E100、基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物，优选 Soluplus、羟丙基甲基纤维素（HPMC）或聚乙二醇（PEG）。

15 根据本发明，基于胶束的制剂还包括表面活性剂、固相吸附剂、酸化剂和/或抗氧化剂。

根据本发明，基于胶束的制剂具体包括依达拉奉、Soluplus、TPGS 1000 和 PBS。

20 本发明还提供基于胶束的制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐、聚合物载体和任选的表面活性剂溶解在乙醇中，旋转蒸发去除有机溶剂，形成的膜真空干燥后，加入缓冲剂水合，超声处理。

25 本发明还提供保护治疗剂依达拉奉的方法，包括将该治疗剂封装在基于胶束的制剂中。

本发明涉及下列依达拉奉制剂 4（助溶剂制剂）及其制备方法：

30 本发明提供一种基于助溶剂的制剂，其包括活性成分依达拉奉或其可药用盐，以及 1-99%（v/v）的水溶性有机溶剂和/或表面活性剂或

辅助表面活性剂。

5 根据本发明，所述水溶性有机溶剂包括但不限于 PEG 200-10,000、
丙二醇、甘油、Transcutol HP、Transcutol P、Cremophor RH 40、
Cremophor EL、Labrasol、TPGS 1000、Tween 20、Tween 80、水溶性
形式的维生素 E 和乙醇，其中 PEG 200-10,000 包括例如 PEG 300、PEG
400、PEG 1,000 和 PEG 6,000。

10 根据本发明，基于助溶剂的制剂其还包括表面活性剂、磷脂、维
生素 E、抗氧化剂、防腐剂、固相吸附剂和/或水/缓冲剂，旨在助溶、
提高通透性和稳定性。

15 根据本发明，除依达拉奉之外，基于助溶剂的制剂具体还包括 PEG
300、Labrasol、Transcutol P、TPGS 1000 和 Cremophor RH 40 中的一
种或多种。

本发明还提供基于助溶剂的制剂的制备方法，包括下列步骤：

将活性成分依达拉奉或其可药用盐溶解在水溶性有机溶剂和/或
表面活性剂中。

20

本发明涉及下列依达拉奉制剂的剂型和给药途径：

上述依达拉奉制剂 1-3，其为固体剂型，所述固体剂型选自片剂、
胶囊、粉末或条（strip），通过口服、肠胃外、吸入、局部或经皮、鼻
内、眼内、内耳、直肠、阴道内途径给药。

25

上述依达拉奉制剂 1-4，其为液体剂型，所述液体剂型选自溶液、
悬浮液、乳液、基于共溶剂的系统、气溶胶，通过口服、肠胃外、吸
入、局部或经皮、鼻内、眼内、内耳、直肠、阴道内途径给药。

30

上述依达拉奉制剂 1-4，其为半固体剂型，所述半固体剂型选自药

膏、霜剂、凝胶、糊剂，为局部或全身目的，通过外用（topical）或经皮途径给药。

本发明还涉及下列依达拉奉制剂的疾病治疗方法和制药用途：

5 本发明提供依达拉奉制剂 1-4 用于治疗与氧化性应激相关疾病。

本发明提供依达拉奉制剂 1-4 在制备用于治疗氧化性应激相关疾病的药物中的应用。

10 根据本发明，所述氧化性应激相关疾病包括老年性/衰老性疾病（关节炎、糖尿病、骨关节炎、白内障、黄斑变性、前列腺病）、心血管病（动脉硬化症、心衰、心脏病、肾衰、高血压、中风、血液循环不畅、胆固醇和斑块形成、再灌注损伤）、癌症（前列腺癌、乳腺癌、肺癌、肠癌、膀胱癌、子宫癌、卵巢癌、淋巴瘤、皮肤癌、胃癌、肝癌和其他消耗性疾病）、神经变性疾病（阿尔茨海默病/老年痴呆症、帕金森氏病、多发性硬化症、精神分裂症、痴呆、亨廷顿舞蹈病）、
15 肝病（中毒性肝炎、病毒性肝炎（A、B 和 C）、慢性肝炎）、肺病（哮喘肺气肿、肺炎、（急慢性）支气管炎、囊性纤维化、肺纤维化、慢性阻塞性肺病（COPD）、成人呼吸窘迫综合征（ARDS））、消化道疾病（炎性肠病、溃疡性肠炎、克罗恩病、胃炎、胃癌、胃溃疡、胰腺炎）、肾衰和肾透（肾衰、肾毒、透析引起的氧化性应激）、感染性疾病和免疫病（病毒性感染 HIV 和 AIDS、中毒性肝炎和肝硬化、病毒性肝炎（A、B 和 C）、疱疹、感冒、细菌感染、慢性疲劳综合征、自身免疫功能障碍）、皮肤病（牛皮癣、湿疹、SLE（系统性红斑狼疮）、
20 血管炎、多肌炎、蕈样真菌病、硬皮病、类天疱疮、过敏性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、聚合性痤疮、普通粉刺、UV 照射皮肤损伤）、五官科疾病（白内障、青光眼、黄斑变性、听力损失、耳部感染、鼻窦炎、牙周病、鼻、口腔和咽喉（上呼吸道）疾病）、妊娠、哺乳和分娩相关疾病（子痫前期、子痫、高血压、糖尿病）、
25 运动性疾病（训练过度综合征及其相关氧化性应激）、男科疾病（前

列腺增生、前列腺癌、脱发、男性不孕症)、女性不孕症、关节病和慢性炎症,尤其选自老年痴呆症、ALS、帕金森氏病、缺血性心脏病、脑梗/中风、COPD、HIV/AIDS 和糖尿病。

5 本发明的依达拉奉制剂或其组分,无论是单用还是联用,旨在修饰/改善依达拉奉现有的属性,诸如溶解度、化学稳定性(水解、氧化、热、光)、缓释性,药代动力学性质,诸如小肠的通透性、生物利用度、半衰期,代谢和排泄等。

10 在本发明所有的依达拉奉制剂中,如果是液体剂型,则依达拉奉的含量为 0.001-1000 mg/ml,优选 0.1-100mg/ml,更优选 10-20 mg/ml。如果是固体剂型,则依达拉奉的剂量为 0.001-1000 mg/单位,优选 0.1-100mg/单位,更优选 10-20 mg/单位。

15 本发明采用固相分散体策略提供一种新型依达拉奉剂型,大幅提高了其溶解度、稳定性和生物利用度。例如,通过 Soluplus,本发明的溶解度相比静脉内(iv)给药剂型,溶解度提高了 16 倍,而生物利用度相当。

20 附图说明

 为了更清楚地描述本发明的技术方案,下面将结合附图作简要介绍。显而易见,这些附图仅是本申请记载的一些具体实施方式。本发明包括但不限于这些附图。

25 图 1 显示依达拉奉在不同介质中的溶解度(mg/gm)。

 图 2 显示在依达拉奉溶解度研究的基础上,筛选药物载体系统(Soluplus)。

 图 3 显示依达拉奉在不同类型的制剂(实施例 1-11)中的溶解度。

 图 4 显示不同类型的依达拉奉制剂(实施例 1-11)的体外安全性。

30 图 5 显示本发明胶束制剂(实施例 6)的粒径分布。

图 6 显示本发明固相分散体（实施例 8）在不同模拟体液中的溶出。

图 7 显示本发明 SMEDDS（实施例 1 和 2）的生物利用度。

图 8A 显示依达拉奉在不同 pH 的生物相关介质中的稳定性。

5 图 8B 显示本发明固体分散体制剂（实施例 8）在不同 pH 的生物相关介质中的稳定性。

具体实施方式

10 为了进一步理解本发明，下面将结合实施例对本发明的优选方案进行描述。这些描述只是举例说明本发明新型依达拉奉药物制剂的特征和优点，而非限制本发明的保护范围。

下表列出本发明所用组分及其化学名称^[5]：

组分	用途	化学名及其别名
Capryol™ PGMC	油	丙二醇单辛酸酯（I 型）NF
Cremophor® RH 40	表面活性剂	Kolliphor® RH 40, Macrogolglycerol hydroxystearate, PEG-40 蓖麻油, Polyoxyl 40 氢化蓖麻油
Labrasol	表面活性剂	辛酰己酰聚氧甘油酯, Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides EP, Caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides NF
TPGS 1000	表面活性剂	聚乙二醇 1000 D-α-维生素 E 琥珀酸酯, 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯, 维生素 E-TPGS, 水溶性形式的维生素 E
Transcutol P	辅助表面活性剂	Transcutol HP, 高纯二乙二醇单乙醚 EP/NP
Aerosil 200	固相吸附剂	气相二氧化硅（fumed silica）
Soluplus	聚合物增溶剂和稳定剂	聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(PCL-PVAc-PEG)

PEG 300	水溶性有机溶剂，增溶剂	聚乙二醇 300 (300 为分子量)
如果需要，所有水性缓冲剂系统可用于制备依达拉奉的液体制剂		
酸化剂	柠檬酸、乙酸、富马酸、盐酸和硝酸	
抗氧化剂	抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、次硫酸盐、焦亚硫酸钠	
缓冲剂	偏磷酸钾、磷酸二氢钾、醋酸钠、柠檬酸钠 无水和二水合物	

实施例 1

基于脂质的自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 制剂

成分	数量
依达拉奉	10 mg/ml
Capryol™ PGMC	30%
Cremophor RH 40	23.33%
Labrasol:TPGS 1000 (4:1)	23.33%
Transcutol P	23.33%

5

实施例 2

基于基质的 SMEDDS 制剂

成分	数量
依达拉奉	10 mg/ml
Capryol™ PGMC	30%
Cremophor RH 40	23.33%
Labrasol:TPGS 1000 (4:1)	23.33%
Transcutol P	23.33%
Aerosil 200 (吸附剂)	5% w/v

实施例 3

基于脂质的 SMEDDS 制剂

成分	数量
依达拉奉	10 mg/ml
Capryol™ PGMC	30%
Cremophor RH 40	23.33%
Labrasol	23.33%
Transcutol P	23.33%

实施例 4

基于脂质的 SMEDDS 制剂

成分	数量
依达拉奉	10 mg/ml
Capryol™ PGMC	30%
Labrasol	46.66%
Transcutol P	23.33%
Aerosil 200 (吸附剂)	5% w/v

5

实施例 5

基于脂质的纳米乳液制剂

成分	数量
依达拉奉	10 mg/ml
Capryol™ PGMC	30%
Cremophor RH 40	23.33%
Labrasol:TPGS 1000 (4:1)	23.33%
Transcutol P	23.33%
水	足量

实施例 6

胶束制剂

10

成分	数量 (mg)
----	---------

依达拉奉	100
Soluplus:TPGS 1000	500:200
PBS (pH 7.4)	10 ml

实施例 7

固相分散体制剂

成分	数量 (mg)
依达拉奉	100
Soluplus:TPGS 1000	500:75

5

实施例 8

固相分散体制剂

成分	数量 (mg)
依达拉奉	100
Soluplus	500

实施例 9

基于助溶剂的制剂

成分	数量
依达拉奉	20 mg/ml
Cremophor RH 40	250 mg
PEG 300	250 mg
TPGS 1000	125 mg
水	375 mg

10

实施例 10

基于助溶剂的制剂

成分	数量
依达拉奉	20 mg/ml
Labrasol	500 mg
TPGS 1000	125 mg
水	375 mg

实施例 11

基于助溶剂的制剂

成分	数量
依达拉奉	20 mg/ml
PEG 300	500 mg
TPGS 1000	125 mg
水	375 mg

制备例 1

液相自微乳化药物递送系统 (SMEDDS, 实施例 1 和 3) 的制备

根据实施例 1 和 3, 将所需量的油 (Capmul PGMC), 表面活性剂 (Cremophor RH 40, Labrasol 和 TPGS 1000) 和辅助表面活性剂 (Transcutol P) 准确称重至小玻璃瓶中。然后, 通过轻轻搅拌和旋涡混合, 将上述组分混合, 并在保温箱中 37°C 下加热。加入所需量的依达拉奉, 旋涡混合, 直至依达拉奉完全溶解。

制备例 2

固相自微乳化药物递送系统 (实施例 2 和 4) 的制备

如上制备液相 SMEDDS 制剂。加入所需量的 Aerosil 200 之后, 以最少量的 miliQ 水稀释, 室温搅拌 2 小时。所得混合物放置 15 分钟, 平衡后通过 0.45 μm 针头过滤器 (PVDF) 过滤。冷冻干燥之前, 将溶液在 -80°C 下冷冻至少 6 小时, 然后置于 Novalyphe-NL 500 (Savant

Instruments Corp., Holbrook, NY) 中-45°C 和 7102 mbar 压力下冻干至少 24 小时。最后, 将固相 SMEDDS 存储在干燥器中。

制备例 3

5 基于纳米乳液的系统(实施例 5)的制备

 根据实施例 5, 将所需量的油(Capmul PGM C), 表面活性剂(Cremophor RH 40, Labrasol 和 TPGS 1000)和辅助表面活性剂(Transcutol P)准确称重至小玻璃瓶中。然后, 通过轻轻搅拌和旋涡混合, 将上述组分混合, 并在保温箱中 37°C 下加热。加入所需量的依达拉奉, 旋涡混合, 直至依达拉奉完全溶解。逐滴加入所需量的 miliQ 水, 直至获得清亮透明制剂。

10

制备例 4

 胶束制剂(实施例 6)的制备

15 根据实施例 6, 将所需量的依达拉奉、Soluplus 和 TPGS 1000 溶解在乙醇中。通过 Buchi 旋转蒸发器 II 去除有机溶剂。形成的膜在真空干燥器中干燥过夜, 然后以 10ml 1×PBS 缓冲剂(pH 7.4)水合, 37°C 下温育 30 分钟, 接着超声处理几分钟。所得混合物通过 0.45 μm 针头过滤器(PVDF)过滤。

20

制备例 5

 基于固相分散体的制剂(实施例 7 和 8)的制备

 根据实施例 7 和 8, 将所需量的依达拉奉、Soluplus 和 TPGS 1000 溶解在乙醇中。通过 Buchi 旋转蒸发器 II 去除有机溶剂。形成的膜在真空干燥器中干燥过夜。干燥样品从烧瓶刮下, 并收集在研钵中。用研杵压碎粉末, 并制成均匀形式。

25

制备例 6

 基于助溶剂的制剂(实施例 9-11)的制备

根据实施例 9-11，将除依达拉奉之外的所有组分准确称量至小玻璃瓶中。然后，通过轻轻搅拌和旋涡混合，将上述组分混合，并在保温箱中 37°C 下加热。加入所需量的依达拉奉，旋涡混合，直至依达拉奉完全溶解。

5

实施例 1-11 提供了多种不同制剂的配方，分别包括基于脂质、胶束、固相分散体和助溶剂的制剂。下文通过效果例详细说明这些制剂的优点。

10

效果例 1

依达拉奉在不同介质中的溶解度研究

选择药物介质对开发液体口服制剂至关重要。在分开的玻璃瓶中，加入图 1 所示的每个介质 1ml。向上述溶液加入过量的依达拉奉，接着在测试全程，利用机械振动器 (Axyos Technologies, Brisbane, Australia) 室温下连续旋转 24 小时。达到平衡后，各小瓶以 3000rpm 离心 5 分钟，通过 0.45 μ m PVDF 针头过滤器过滤，丢弃过量的不溶性依达拉奉。随后，滤液以甲醇稀释。采用早些开发和验证的 HPLC 方法，进行三重溶解度分析。样品分析在 HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan) 系统上操作，该系统装配有 UV-VIS 检测器[SPD-20 A]，DGU-20A3 在线脱气器，CBM-20A 系统控制器，SIL-20AHT 自动加样器，和 LC Chromopac 数据处理解决方案。采用 Zorbax Eclipse XDB-C18 (4.6*150*3.5 mm³) 分析柱。样品分析的移动相由 100:100:1 (v/v/v) 之比的甲醇、miliQ 水和乙酸组成。注射体积 20 μ l，流速 1ml/min，检测波长 240nm。

25

为了制备依达拉奉制剂，本发明将水性和非水性增溶剂单独或组合使用。通过选择介质（油类、表面活性剂、辅助表面活性剂），来制备自微乳化药物递送系统 (SMEDDS)（即基于脂质的药物递送系统）。

30

从图 1 可见，Labrasol, Transcutol P, PEG 300, Caproyl PGMC

和 Cremophor RH 40 是依达拉奉的优选介质。

效果例 2

药物载体系统 Soluplus 的筛选

5 筛选载体

选择聚合物载体对制备固相分散体 (SD) 而言是最重要的步骤。在分开的玻璃瓶中, 加入 1%, 2%, 3%, 4%, 5% 和 6% w/v 的不同载体溶液。向上述溶液加入过量的依达拉奉, 接着在测试全程, 利用机械振荡器 (Axyos Technologies, Brisbane, Australia) 室温下连续旋转 24 小时。达到平衡后, 各小瓶以 3000rpm 离心 5 分钟, 通过 0.45 μm PVDF 针头过滤器过滤, 丢弃过量的不溶性依达拉奉。随后, 滤液以甲醇稀释。采用早些开发和验证的 HPLC 方法, 进行三重溶解度分析。

优化基于固相分散体的系统

15 为了优化药物与聚合物之比, 实现最大溶解度, 发明人采用不同的药物与聚合物之比 (1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:8, 1:10, 1:13 和 1:16) 制备了众多批次的固相分散体。利用溶剂蒸发技术和 Buchi 旋转蒸发仪 II 制备固相分散体。将所需量的药物和 Soluplus 溶解在乙醇中, 该混合物在 55-60°C 下真空 (500-600 mbar) 干燥。发明人比较了优化比与相同
20 药物与聚合物(1:5)的物理混合物的溶解度。利用研钵和研杵混合制备依达拉奉和 Soluplus 的物理混合物。分析前, 产品收集并存储在干燥器中。在分开的玻璃瓶中, 各加入 1ml 水。向上述溶液加入过量的依达拉奉, 接着在测试全程, 利用机械振荡器 (Axyos Technologies, Brisbane, Australia) 室温下连续旋转 24 小时。达到平衡后, 各小瓶以
25 3000rpm 离心 5 分钟, 通过 0.45 μm PVDF 针头过滤器过滤, 丢弃过量的不溶性依达拉奉。随后, 滤液以甲醇稀释。采用早些开发和验证的 HPLC 方法, 进行三重溶解度分析。

参见图 2, 研究表明, Soluplus 对溶解度的改善是浓度依赖性的。
30 本发明人进一步优化了药物与聚合物的比例, 并且发现当药物与

Soluplus 之比为 1:5 时，基于该优化的固相分散体系统在水中溶解度显著改善，能力提高 18 倍。药物与聚合物之优化比 1:5 的物理混合物 (PM)，其溶解度增加 2 倍以上。

5 效果例 3

依达拉奉在不同类型的制剂中的溶解度

实施例 1-5 和 9-11 制剂的溶解度研究

在分开的玻璃瓶中，各加入 1ml 所述制剂。向上述溶液加入过量的依达拉奉，接着在测试全程，利用机械振动器 (Axyos Technologies, 10 Brisbane, Australia) 室温下连续旋转 24 小时。达到平衡后，各小瓶以 3000rpm 离心 5 分钟，通过 0.45 μ m PVDF 针头过滤器过滤，丢弃过量的不溶性依达拉奉。随后，滤液以甲醇稀释。采用早些开发和验证的 HPLC 方法，进行三重溶解度分析。

15 实施例 6 制剂的溶解度研究

将过量的依达拉奉和所需量的 Soluplus 和 TPGS 1000 溶解在乙醇中。通过 Buchi 旋转蒸发仪 II 去除有机溶剂。形成的膜在真空干燥器中干燥过夜，然后以 10ml 1 $\times$ PBS 缓冲剂 (pH 7.4) 水合，37°C 下温育 30 分钟，接着超声处理几分钟。各样品以 3000rpm 离心 5 分钟。所得 20 混合物通过 0.45 μ m 针头过滤器 (PVDF) 过滤。采用早些开发和验证的 HPLC 方法，进行三重溶解度分析。

实施例 7 和 8 制剂的溶解度研究

在分开的玻璃瓶中，各加入 1ml 水。向上述溶液加入过量的固相分散体，接着在测试全程，利用机械振动器 (Axyos Technologies, 25 Brisbane, Australia) 室温下连续旋转 24 小时。达到平衡后，各小瓶以 3000rpm 离心 5 分钟，通过 0.45 μ m PVDF 针头过滤器过滤，丢弃过量的不溶性依达拉奉。随后，滤液以甲醇稀释。采用早些开发和验证的 HPLC 方法，进行三重溶解度分析。

30

结果表明，依达拉奉在本发明所有制剂（实施例 1-11）中的溶解度均比在水中显著提高，SMEDDS 实施例 1-4 尤其突出（参见图 3）。

效果例 4

5 采用 SH-5Y5Y 细胞系对本发明制剂的胞毒研究
细胞培养物分析

10 采用 SH-SY5Y 细胞系操作细胞培养物。DMEM 培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)：营养混合物 F12 以 1:1 之比在 25ml 细胞培养烧瓶中用于培养细胞，该营养混合物补充有 10%胎牛血清（FBS）和 1%青霉素-链霉素溶液。细胞在培养箱中在 5% CO₂ 条件下 37°C 进行培养。

MTT 分析 SH-SY5Y 的细胞存活性

15 在 96 孔板中，以 5×10^3 细胞/孔的密度接种 SH-5Y5Y 细胞。24 小时后，用或不用含有制剂的培养基替换原培养基。制剂的制备采用无菌水。细胞存活性通过 MTT ([3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴盐]，噻唑蓝) 方法测量。20 小时后，每孔加入 20 μ L MTT (Sigma-Aldrich, USA, 5 mg/ml 的 PBS)，温育 1 小时。加入 150 μ L DMSO 溶解不溶性紫色 formazan 产物，以生成有色溶液。在多孔扫描分光光度计（BIO-RAD 型号 2550 EIA 读出仪）上以 600 nm 波长对光密度（OD）读数。

25 参见图 4，所有制剂（实施例 1-11）均未观察到显著毒性，体外安全性得到确认。胶束制剂（实施例 6）和固相分散体（实施例 7），由于存在 TPGS 1000（据报道有神经保护作用），细胞存活还稍有改善。

效果例 5

依达拉奉胶束的大小分布

30 胶束制剂的大小和大小分布通过动态光散射（DLS）（Malvern

Zeta Sizer Nano ZS) 测量。样品制备是将胶束溶液以 miliQ 水稀释, 并在测量前超声处理 5 分钟。采用上述方案, 三重测量粒径和多分散性指数 (PDI)。

5 图 5 的结果表明, 粒径范围为纳米, 其具有改善药物的细胞吸收的潜力, 从而导致功效的提升。该结果还支撑了图 4 (实施例 6) 的结果。

10 本发明胶束制剂 (实施例 6) 的表征参数: 粒径 15.68, 多分散性指数 0.361, 载药量 10.11mg/ml。

效果例 6

固相分散体的溶出研究

15 采用 USP II 型桨装置(AT 7 Smart, Sotax GmbH, Germany)进行固相分散体的溶出研究。操作参数: 50 rpm 转速, $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 温度, SGF(模拟胃液) pH 1.2(USP), FaSIF pH 5.0 (禁食态模拟肠液), FeSIF (进食态模拟肠液) pH 6.5, 和 SIF (模拟肠液) 7.5 pH (USP)。将 100mg 依达拉奉等量的制剂填入 “2” 号硬明胶胶囊。胶囊置于沉子内, 并放入溶出容器中。不同时间间隔采集样品, 并且每次用等量新鲜溶出介质替换。样
20 品通过 $0.45\ \mu\text{m}$ PVDF 针头过滤器过滤, 并通过早先开发的 HPLC 方法分析。

25 参见图 6, 实施例 8 固相分散体用于制备固体剂型, 例如片剂或胶囊, 然后进行溶出研究, 在多种不同的生物体液中预测其行为。

25 本发明人发现, 基于固相分散体的制剂在初始突释后能提供缓释。

效果例 7

依达拉奉 SMEDDS 制剂的生物利用度

30 试验开始前至少 1 周获取雄性 SD 大鼠($250\pm10\ \text{g}$), 以便实验室中

为其调节环境、食物和水。术前麻醉大鼠。在颈部和更接近颈静脉区域作纵向切口。随后，以 20 单位/ml 肝素生理盐水填充导管，并插入颈静脉，直至第一硅胶塞。缝合胶塞和肌肉将其固定在那儿。导管的另一端穿过颈部皮下，更接近双耳。最后，以 500 单位/ml 肝素生理盐水填充导管，并塞进导管的游离端。手术完成后，将大鼠置于不同笼中恢复。第二天，对每只大鼠进行药代动力学研究。给药前，动物禁食 12 小时，随意饮用水。

依达拉奉悬浮液的制备是将依达拉奉加入 0.5%羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液，然后超声处理几分钟，得到均匀悬浮液。两组大鼠口服给药依达拉奉悬浮液和 SMEDDS，剂量等同于 30mg/kg 的依达拉奉。另一组大鼠通过静脉内 (iv) 途径给药 (剂量为 3mg/kg 的依达拉奉)。经口饲施用药物和制剂之后，在 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 和 480 分钟的时间间隔，采集 0.2ml 血样。每次血样采集时，导管都用相同量的肝素生理盐水冲洗。血样采集后，5000rpm、4°C 离心 5 分钟，将血浆与血液分离。血浆分离后存储在 -20°C，直到分析。200µl 血浆以 40µl 30% HClO₄ 酸化，使蛋白沉淀。其后，4°C、16,000rpm 离心 6 分钟。内容物以甲醇/水(50:50)稀释，并在注射至 LC/MS/MS 前通过 0.22 µm 膜过滤器过滤。

样品分析在 Quadrapole LC/MS/MS (Shimadzu, Kyoto, Japan)系统上操作，该系统装配有 API 3000 质谱仪，Shimadzu SIL 20A 自动加样器，Shimadzu LC20AD 泵和分析 1.6.2 数据处理器。采用新开发和验证的 LC/MS/MS 方法，对血浆中依达拉奉的浓度定量。抽提物重构在甲醇/水(50:50)中，注射至 Shimadzu Nexera HPLC 系统，在 Kinetex C18 2.6 mm × 50 mm × 3 mm 柱(Phenomenex)分析，移动相流速 0.2 ml/min，注射体积 15 µl。移动相 A (MPA) 为 5%甲醇和 0.1%甲酸的水溶液，而移动相 B (MPB) 为 95%甲醇和 0.1%甲酸的水溶液。移动相时间表设定的梯度为：起始 15% MPB，至第 7.5 分钟时 70% MPB，维持 100% MPB 0.5 分钟，然后 15% MPB 2 分钟，以准备分析下一样品。各样品

分析的总运行时间为 10 分钟。将柱洗脱液引入负离子模式电喷雾(ESI)质谱分析。离子源的操作参数包括分析物依赖性参数和源依赖性参数,优化得到质谱仪分析的最佳性能。通过监控前体离子进行 MRM 分析,产生质荷比 (m/z) 如下: 依达拉奉 175.0/133.10 和 安替比林 189.1/147.1。以 0 空气作为源气,而氮既用作气帘气也用作碰撞气。从化合物得到峰面积,内标 (IS), 已知浓度的校准物用作构建化合物/IS 面积之比的校准曲线。定量限为 5ng/ml。各化合物的日内和日间变异性在 15%内。

为了研究本发明自微乳化药物递送系统 SMEDDS (实施例 1 和 2) 的生物利用度,以悬浮液形式(通过加入依达拉奉至 0.5%羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液而制备)口服给药以及 iv 途径给药的依达拉奉作对照。与依达拉奉悬浮液相比,SMEDDS 的生物利用度显著提高(参见图 7)。SMEDDS 还改善了药物的半衰期,具有维持更长疗效的潜力。

效果例 8

依达拉奉及其在固相分散体中的稳定性

模拟胃肠液(无酶和胆汁组分)按照 USP 方法制备。SGF (模拟胃液) pH 1.2 (USP) 和 SIF (模拟肠液) pH 6.8 (USP)和 pH 7.4。为了确定固相分散体制剂的化学稳定性,制备和采用 miliQ 水溶液。SD 制剂溶解于上述缓冲剂。以预定时间间隔采集样品,并通过 0.45 μm PVDF 针头过滤器过滤。所有样品通过 HPLC 三重分析。

参见图 8A,结果表明,依达拉奉在中性至碱性 pH 条件下显著降解,而在酸性 pH 下基本保持稳定。

参见图 8B,结果表明,本发明的固体分散体(实施例 8)在不同 pH 的生物介质中可保护依达拉奉免受降解。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的核心思想。应当指出，对于本领域的普通技术人员而言，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明的新型制剂及其制备方法进行若干改进和修饰，但这些改进和修饰也落入本发明权利要求请求保护的范围内。

参考文献

1. Bernabeu, E., et al., Novel Soluplus((R))-TPGS mixed micelles for encapsulation of paclitaxel with enhanced in vitro cytotoxicity on breast and ovarian cancer cell lines. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016. 140: p. 403-11.
5
2. Dian, L., et al., Enhancing oral bioavailability of quercetin using novel soluplus polymeric micelles. *Nanoscale Res Lett*, 2014. 9(1): p. 2406.
3. Jin, X., et al., Soluplus((R)) micelles as a potential drug delivery system for reversal of resistant tumor. *Biomed Pharmacother*, 2015. 69: p. 388-95.
10
4. Xia, D., et al., Supersaturated polymeric micelles for oral cyclosporine A delivery: The role of Soluplus-sodium dodecyl sulfate complex. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016. 141: p. 301-310.
5. Strickley, R.G., Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res*, 2004. 21(2): p. 201-30.
15