

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310118422.0

A61K 31/12

A61K 47/32

A61K 47/38

A61K 47/42

A61K 9/00

A61P 35/00

A61P 3/06

[43] 公开日 2005 年 6 月 15 日

[11] 公开号 CN 1626068A

[22] 申请日 2003.12.11

[21] 申请号 200310118422.0

[71] 申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区北沙滩大屯路 15 号

[72] 发明人 梁 伟 任福正 王亚芹 景秋芳

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王 旭

A61P 7/02 A61P 39/06 A61P 29/00

A61P 31/04

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 2 页

[54] 发明名称 用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物，包括姜黄素及其类似物，两亲性高分子化合物和表面活性物质。姜黄素和表面活性物质分散于高分子材料的网络骨架中，可明显提高姜黄素及其类似物的溶出度，从而提高其生物利用度。按照本发明，姜黄素可以制备成不同的剂型形式。

1. 一种用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物，包括姜黄素及其类似物，两亲性高分子化合物和表面活性物质。
- 5 2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物为选自下组中的一种或多种：姜黄素、去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物为姜科植物姜黄的提取物。
- 10 4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物的重量百分比为 5%-50%，基于组合物的总重量。
5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述两亲性高分子化合物为一种或多种选自下组的物质：聚乙二醇、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素。
- 15 6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中所述两亲性高分子化合物为分子量为 200~10000 的聚乙二醇。
7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述两亲性高分子化合物的重量百分比为 30%-80%，基于组合物的总重量。
- 20 8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述表面活性物质的亲水亲油平衡值范围为 4-16。
9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述表面活性物质选自下组中的一种或多种：吐温-20，吐温-40，吐温-60，吐温-80，司盘-20，司盘-40，司盘-60，司盘-80，磷脂，磷脂酰胆碱，聚乙二醇蜂蜡酯，聚乙二醇硬脂酸酯，聚乙二醇甘油硬脂酸酯，聚甘油硬脂酸酯，和聚氧乙烯-聚氧丙烯醚类共聚物。
- 25 10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述表面活性物质的重量百分比为 2%-20%，基于组合物的总重量。
11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物为固
- 30 体分散体、半固体或溶液的形式。

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物为固体分散体的形式。

13. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物为片剂、软胶囊、硬胶囊、微丸、颗粒剂、散剂、口服液、糖浆、或栓剂剂型。

14. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物的每日给药剂量为 100-2000mg。

15. 根据权利要求 1-13 所述的药物组合物的制备方法，包括将姜黄素或其类似物采用熔融法或溶剂蒸发法分散在两亲性高分子化合物和表面活性物质中。

用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物及其制备方法

5

技术领域

本发明涉及一种用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物及其制备方法

10 背景技术

姜黄素及其类似物是一种天然的食用色素，被广泛地应用于食品加工着色。姜黄素及其天然衍生物具有广泛的生物活性和药理作用 (Ammon, H. P 等的 *Planta Med.*, 57(1991): 1-7)，如抗炎、抗氧化、降血脂、抗血小板聚集、杀菌、抗肿瘤等，在中国，印度及东南亚等国家作为药物治疗相关疾病。近年来，姜黄素作为化学预防药用于防治各种诱导剂引起的肿瘤得到广泛深入的研究，动物模型试验证实姜黄素是安全有效的，大规模多中心的临床试验正在进行中。

姜黄素能影响体内脂肪代谢。 Rao 等(*J. Nutrition*, 100 (1970): 1307-1315.)发现用含有 0.1%的姜黄素及胆固醇的饲料喂养大鼠，姜黄素可使血清和肝脏胆固醇水平降至对照组(不含姜黄素只含胆固醇的饲料)的 1/3 至 1/2。但 Dixit(*Pharmacol.*, 32 (1988): 299-304.)研究发现用姜黄的乙醇(50%)提取物喂养大鼠可显著地升高血浆中胆固醇和甘油三酯的水平，同时也使 VLDL, LDL, HDL 中胆固醇水平升高。因此姜黄素降血脂的作用有待进一步研究证实。

25 姜黄素属酚酸类化合物具有较强的抗氧化能力，是天然的抗氧化剂 (Kunchandy, E 等的 *Int. J. Pharm. (Amst)*, 58 (1990): 237-240)。姜黄素对多种肿瘤细胞具有细胞毒作用，诱导肿瘤细胞凋亡(Bush. J. A.等的 *Exp Cell Res.*, 271 (2001): 305-314; Mukhopadhyay, A.等的 *Oncogene*, 20 (2001): 7597-7609; Anto, R. J.等的 *Carcinogenesis*, 23 (2002): 143-150.)。由于姜黄素同时具有抗氧化和诱导细胞凋亡的作用，故其可防止和修复自由基

引起的细胞损伤和癌变，减缓或阻止正常细胞转变为癌细胞的进程 (Huang, M. T 等的 *Cancer Res.*, 54 (1994): 5841-47)。试验动物模型证明姜黄素有效地抑制了肿瘤形成的起始期和进展期(起始后期) (Anto, R. J. 等的 *Carcinogenesis*, 23 (2002): 143-150; Huang, M. T 等的 *Cancer Res.*, 54 (1994): 5841-47; Kawamor, J. 等的 *Cancer Res.*, 59 (1999) 597-601)。饲料中含有 0.2%–0.6% 的姜黄素能抑制 Azoxymethane(AOM) 诱发的大鼠结肠癌的发生(Kawamor, J. 等的 *Cancer Res.*, 59 (1999) 597-601)，也能有效地抑制 Diethylnitrosamine(DEN) 诱发的小鼠肝癌的发生(Chuang, S. E 等的 *Carcinogenesis*, 21(2000): 331-335)。饲料中含有 0.5% – 4% 的姜黄素喂养大鼠可抑制 benzo(a)pyrene 诱导的前胃癌，N-ehy-N'-nitro-N-nitrosoguantidin 诱导的十二指肠癌以及 AOM 诱导的结肠癌的发生(Huang, M. T 等的 *Cancer Res.*, 54 (1994): 5841-47)。然而用含有姜黄素的饲料喂养小鼠对化学性诱导的肺癌和乳腺癌无抑制作用或稍有抑制作用，但大鼠和小鼠喂养含姜黄素类似物 dibenzolymethane 的饲料均显示出对 DMBA 诱导乳腺癌发生的抑制作用(Singletary, K 等的 *Carcinogenesis*, 19 (1998): 1039-1043)。姜黄素在肠道经历广泛的代谢，主要为葡萄糖醛酸化，其代谢物无姜黄素的药理活性。姜黄素在人肠道的代谢程度较大鼠更为广泛，口服 2g 姜黄素后血浆中检测不出姜黄素或浓度非常低(Ireson, C. R 等的 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 11 (2002): 105-111)。

ShobaG 等(*Planta. Med.*, 64 (1998): 353-356)研究表明姜黄素与葡萄糖醛酸化酶抑制剂胡椒硷(piperine)同服可显著地提高姜黄素的生物利用度，延长姜黄素的消除半衰期。对于人和大鼠，胡椒硷提高姜黄素生物利用度的程度存在极显著的差异，对于大鼠生物利用度仅仅提高了 154%，而对于人姜黄素的生物利用度提高了 2000%。上述数据说明抑制姜黄素的代谢可显著提高姜黄素的生物利用度。

我们研究发现姜黄素极难溶于水，在 37°C pH6.8 的磷酸盐缓冲液中溶解度仅为 0.28 μ g / ml，且极易被水解，近 50% 的姜黄素在 1 小时内被水解。姜黄素在氯仿和乙醚中溶解度亦较低，但较易溶于乙醇、乙酸乙酯和聚乙二醇。由于姜黄素在肠液中溶解度低且极易被水解和被肠道内的酶或细菌代谢，故而极有限的姜黄素被吸收进入血液循环。除对胃肠

道肿瘤的发生有预防和抑制作用外，姜黄素对其它组织和器官的肿瘤发生无抑制作用或作用很弱。

综上所述，提高姜黄素的溶解度，促进姜黄素经胃肠道的吸收是提高其生物利用度的关键所在。虽然抑制姜黄素的代谢可显著地提高其生物利用度，但是需要安全有效的代谢酶抑制剂，并且葡萄糖醛酸化是机体重要的代谢途径，参与体内的解毒功能，如果此代谢途径被长期抑制，可能会产生严重的不良反应。姜黄素作为化学预防药需长期服用以降低肿瘤发生率提高人民的生活质量，因此寻找除代谢抑制剂以外的其它提高姜黄素生物利用度的方法是必要的，尤其是不改变体内代谢环境，只对姜黄素自身进行物理或化学的修饰而达到提高其生物利用度的目的是最为理想的方法。总之，为了充分发挥姜黄素及其衍生物对多种肿瘤的化学预防效果，就必须提高姜黄素的血药浓度使其在有效浓度范围(5-10 $\mu\text{g/ml}$)。

固体分散技术最初是由日本学者 Sekiguchi 和 Obi 于 1961 年提出 (Chem. Pharm. Bull., 9 (1961) 866-872)，用于解决难溶性药物的溶出度和生物利用度。其原理是药物以分子形式或很小的亚稳定型微粒分散于高分子材料形成的网络骨架中，作为分散体的高分子材料具有两亲性，如 PEG、PVP、PVA 等。药物分散其中增加了与水接触的表面积，减小了与水接触的表面张力而易被水润湿，因此难溶性药物制成固体分散体可显著提高其溶出度和溶解度。Novartis 和 Lilly 公司利用固体分散技术分别成功地研制了灰黄霉素和 nabilone 固体分散体制剂用以提高两药的生物利用度。仅由高分子材料组成的固体分散体提高难溶性药物的溶出度和生物利用度是有限的，由于随着分散体骨架的溶蚀形成富含药物的表面层，或当溶出介质中药物的浓度大于其饱和溶解度时，溶出的药物从介质中析出而再聚集，因此难溶性药物从分散体骨架中的溶出也许较慢或不完全(Serajuddin, A. T. M.等的 J. Pharm. Sci., 79 (1990): 463-464)。分散体中加入表面活性剂可解决上述问题，表面活性剂的存在可阻止富含药物的表面层的形成及药物粒子再聚集。一定比例的表面活性剂与高分子材料联合使用可使难溶性药物的溶出度和生物利用度得到极显著地提高。

发明内容

本发明的目的在于提供一种姜黄素药物组合物，其中姜黄素的溶出度及生物利用度得到明显的改善。

- 5 本发明提供了一种用于改善姜黄素溶出度和生物利用度的药物组合物，包括姜黄素及其类似物，两亲性高分子化合物和表面活性物质。在本发明的药物组合物中，难溶性药物姜黄素以分子或亚稳定状态和表面活性物质分散于两亲性高分子材料的网络骨架中。

按照本发明的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物是从姜科植物姜黄中提取、分离、纯化而得到，或通过化学合成的方法制备得到。
10 姜黄素的类似物是指去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素等。本发明可以使用姜黄的提取物。姜黄的提取物是指从姜科植物姜黄经提取、分离、纯化得到的提取物，其中含有含量大于 50%重量的总姜黄素(姜黄素及其类似物)，在总姜黄素中，姜黄素的含量不少于 50%重量。

- 15 在本发明的药物组合物，其中所述姜黄素及其类似物的重量百分比为 5%-50%，优选的重量百分比为 10%-40%，更优选的重量百分比为 15%-30%，基于组合物的总重量。

在本发明的药物组合物中使用的两亲性高分子化合物为一种或多种选自下组的物质：聚乙二醇(PEG)、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯醇
20 (PVA)、聚维酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素(MC)、羟丙基纤维素(HPC)和羧甲基纤维素(CMC)。其中优选分子量为 200~10000 的聚乙二醇。

- 25 在本发明的药物组合物中，其中所述两亲性高分子化合物的重量百分比为 30%-80%，优选的重量百分比为 40%-70%，更优选的重量百分比为 50%-70%，基于组合物的总重量。

在本发明的药物组合物中使用的表面活性物质的亲水亲油平衡值范围为 4-16。所述表面活性物质选自下组中的一种或多种：吐温-20，吐温-40，吐温-60，吐温-80，司盘-20，司盘-40，司盘-60，司盘-80，磷脂，磷脂酰胆碱，聚乙二醇蜂蜡酯，聚乙二醇硬脂酸酯，聚乙二醇甘油硬脂酸酯，聚甘油硬脂酸酯，和聚氧乙烯-聚氧丙烯醚类共聚物。
30

在本发明的药物组合物中，其中所述表面活性物质的重量百分比为2%-40%，优选的重量百分比为2%-20%，更优选的重量百分比为2%-10%，基于组合物的总重量。

5 本发明的药物组合物可以是固体分散体、半固体或溶液的形式，优选固体分散体的形式。本发明的药物组合物可以制成片剂、软胶囊、硬胶囊、微丸、颗粒剂、散剂、口服液、糖浆、或栓剂等剂型。

在硬胶囊剂中装填的可以为细粉和 / 或颗粒或半固体，或者高温时为半固体或溶液，冷却后为半固体或固体的内容物。

10 在本发明中，姜黄素及其类似物的每日给药剂量为200 - 2000mg。口服含1g姜黄素的固体分散体、半固体或溶液胶囊，血清中至少应检出姜黄素。

15 本发明还提供了上述药物组合物的制备方法，包括将姜黄素及其类似物采用熔融法或溶剂蒸发法分散在两亲性高分子化合物和表面活性物质中。药物、表面活性剂溶解在熔融的高分子材料中，冷至室温-40°C，分剂量罐装于软胶囊或硬胶囊中；或者或采用有机溶剂挥发法将药物、表面活性剂及高分子材料溶解在有机溶剂如乙醇中，挥去有机溶剂后形成固体分散体。该载体遇胃肠液自乳化形成纳米级粒子并对胃
20 肠道粘膜具有很高的亲和力，故可快速释放药物和显著促进药物经胃肠粘膜吸收，从而提高药物的生物利用度，尤其适合作为水难溶性药物的载体。

口服给予本发明的姜黄素制剂将能使姜黄素的血药浓度在一段时间内维持在有效的浓度范围，用于预防和治疗胃肠和机体其它部位的肿瘤如：肺癌，乳腺癌，肝癌，前列腺癌及子宫癌等。

25 附图说明

图1显示了姜黄素及其衍生物去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素的化学结构。

图2显示了姜黄素固体分散体在人工肠液中的溶出度。

发明详述

姜黄素是较强的抗氧化剂，易被空气中的氧氧化变质。在 pH7.4 磷酸缓冲液中，50%姜黄素在 30 分钟内被水解，说明姜黄素的水溶液中极不稳定，因此姜黄素以固体制剂的形式较为稳定。姜黄素即可作为化学预防剂应用，也可作为化学治疗剂使用。作为化学预防药，姜黄素的推荐日剂量为 1-2g(按提取物计算)，作为治疗药物，姜黄素的推荐日剂量为 2-4g，故姜黄素的日服用剂量较大。若将姜黄素提取物的粉末直接填充胶囊，姜黄素基本上不被胃肠道粘膜吸收进入血液循环，在血浆中监测不到姜黄素。姜黄素在胃肠液中被水解破坏和在胃肠道粘膜细胞被酶代谢，水解产物和代谢物从粪便中排出。由于姜黄素在血液中的浓度很低，被机体其它组织器官摄取的量非常少而达不到有效的药物浓度。用药用赋型剂与姜黄素进行物理混合，有可能提高姜黄素的生物利用度，但效果不显著，并且需加入大量的赋型剂使服用体积太大，人们难以接受。物理混合方法被大量的实践证明不足以提高难溶性药物的生物利用度(Serajuddin, A. T. M 等的 J. Pharm. Sci., 77 (1988): 325-329)。

依据固体分散体的原理，采用相关技术制备姜黄素的固体分散体以促进姜黄素的吸收进而提高姜黄素的生物利用度。两亲性高分子化合物是较为理想的固体分散材料，本发明选用不同分子量的聚乙二醇(Mw: 200-10000),不同型号的聚乙烯醇(PVA80, PVA88)，聚乙烯吡咯烷酮和纤维素类高分子作为姜黄素的固体分散体材料，高分子材料占固体分散体重量百分比为 50-80%。根据高分子材料的理化性质采用不同的固体分散体制备技术，如用聚乙二醇作为固体分散体材料，制备技术应采用熔融法较为适合。将不同分子量的聚乙二醇加热至 60-80°C 融化，姜黄素和表面活性剂溶解在熔融的聚乙二醇中，熔融态的固体分散体置零下 40°C 骤冷并维持 2-6 小时，再将块状的固体分散体粉碎或加热至 40-50°C 填充于硬胶囊和软胶囊；如用 PVP, PVA, HPMC 和 CMC 作为固体分散体材料时溶剂蒸发法将被采用，选用的溶剂应为 95%的乙醇或无水乙醇或乙酸乙酯或丙酮或二氯甲烷等，把固体分散体材料，姜黄素和表面活性剂溶于适量的上述任何一种溶剂中，减压除去溶剂既得姜

黄素的固体分散体，为防止药物在固体分散体中迁移应在搅拌条件下除去溶剂，再将块状的固体分散体粉碎后填充于硬胶囊。

本发明所用的表面活性物质为广泛应用于药品制造业和食品加工业被公认为安全无毒性的高聚物，它们的亲水亲油平衡值为 4-16。从下列
5 表面活性物质中选择一种或几种加入到固体分散体中可增加姜黄素的溶解度或溶出度，阻止姜黄素固体分散体在溶出过程中形成药物层而快速从分散体中释放，进而提高姜黄素的生物利用度。表面活性物质在固体分散体中的重量比为 2-20%，包括吐温系列：吐温 20，吐温 40，吐温 60，吐温 80；司盘系列：司盘 20，司盘 40，司盘 60，司盘 80；磷脂系
10 列：磷脂酰胆碱，磷脂酰乙醇氨，磷脂酰甘油，磷脂酰丝氨酸，磷脂酰肌醇；聚乙二醇单或双脂肪酸酯：聚乙二醇 200 二硬脂酸酯，聚乙二醇 400 单硬脂酸酯，聚乙二醇 1000 单硬脂酸酯等；普朗尼克类：普朗尼克 F86，普朗尼克 F155 等。本发明选用的固体分散材料长期大剂量服用无毒副作用，来源广泛，价廉易得。表面活性剂用量小，日服用量在安全
15 范围内。姜黄素固体分散体的制备工艺简单，易于工业化生产，因此不至于因生产成本低导致产品价格大幅高涨。姜黄素固体分散体可显著提高姜黄素的溶出、稳定性及生物利用度。根据体内生物利用度与体外溶出度相关性的计算，姜黄素固体分散体口服生物利用度可提高 100 倍。按照中国药典二部附录收载的溶出度测定方法，姜黄素聚乙二醇固体分
20 散体的体外溶出度是姜黄素粉末的 1000 倍。另外，姜黄素分散在固体分散材料的骨架中可显著地提高姜黄素的稳定性。

本发明采用两亲性高分子化合物和表面活性物质作为固体分散体材料，此种固体分散体在胃肠液中可自乳化形成极微小的乳粒，溶于乳粒中的姜黄素易于透过胃肠道粘膜并可被直接吸收进入淋巴系统，避免了
25 肠肝循环，因此显著地提高了姜黄素在胃肠液及粘膜中的稳定性。本发明是促进姜黄素口服吸收及提高其生物利用度的有效方法之一。下面结合实际例子进一步说明本发明的固体分散体的制备工艺及制剂。

实施例 1

将 48g 姜黄素，1g 吐温-80 加入 142g 熔融的聚乙二醇 1450 中，于 80°C 水浴加热 20 分钟使姜黄素完全溶解，趁热过滤除去未溶解的杂质。滤液置-40°C 冰箱或干冰乙醇混合物中进行冷却 1-2 小时。冷却后的固体分散体再置 50°C 水浴中使熔融，测定姜黄素的含量后，一定量的熔融物压制软胶囊。按照中国药典二部附录收载的溶出度测定方法或美国药典收载的溶出度测定方法项下测定姜黄素胶囊的溶出度。溶出度结果如图 2 所示，60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的 1000 倍。

10 实施例 2

将 30g 姜黄素，10g 吐温-80 加入 150g 熔融的聚乙二醇 4000 中，于 80°C 水浴加热 20 分钟使姜黄素完全溶解，注入栓剂模具中，制备成栓剂。

15 实施例 3

将 50g 姜黄素，50g 聚乙二醇 200 二硬脂酸酯和 50g 聚乙二醇 400 单硬脂酸酯加入 100g 熔融的聚乙二醇 6000 中，于 80°C 水浴加热 20 分钟使姜黄素完全溶解，完全冷却后，粉碎成颗粒剂或散剂。60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的 610 倍。

20

实施例 4

将 100g 姜黄素，100g 泊洛沙姆和 500g PVP 溶解于适量乙醇中，喷雾干燥后的粉末可制粒制备成颗粒剂。也可以灌装于硬胶囊中制备成胶囊剂，或加适当的片剂辅料压制成片剂。

25

实施例 5

取 10g 姜黄素，1g 吐温-80 及 10g 羟丙基甲基纤维素溶于 200ml 95% 乙醇中，60°C 水浴中减压除去乙醇，室温下真空干燥除去残留的乙醇，粉碎，过 100 目筛，粉末测定含量后，灌装于硬胶囊中。溶出度结果如图 2 所示，60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的 100 倍。

30

实施例 6

将 50g 姜黄素, 0.2g 吐温-20, 0.2g 吐温-4.0 和 0.6g 吐温-60 加入 150g 熔融的聚乙二醇 1450 中, 于 80°C 水浴加热 20 分钟使姜黄素完全溶解, 趁热过滤除去未溶解的杂质。滤液置-40°C 冰箱或干冰乙醇混合物中进行冷却 1-2 小时。冷却后的固体分散体再置 50°C 水浴中使熔融, 测定姜黄素的含量后, 一定量的熔融物压制软胶囊。60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的 886 倍。

10 实施例 7

将 50g 姜黄素, 0.1g 司盘-20, 0.1g 司盘-40 和 0.2g 司盘-60, 10g 普朗尼克 F86, 15g 普朗尼克 F155 加入 80g 熔融的聚乙二醇 1450 和 40g 熔融的聚乙二醇 4000 中, 于 80°C 水浴加热 20 分钟使姜黄素完全溶解, 趁热过滤除去未溶解的杂质。滤液置-40°C 冰箱或干冰乙醇混合物中进行冷却 1-2 小时, 粉碎。60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的 750 倍。

实施例 8

将 100g 姜黄素, 10g 磷脂酰胆碱, 2g 磷脂酰乙醇氨, 18g 磷脂酰甘油和 10g 磷脂酰丝氨酸加入 200g 熔融的聚乙二醇 8000, 于 80°C 水浴加热 30 分钟使姜黄素完全溶解, 趁热过滤除去未溶解的杂质。滤液置-40°C 冰箱或干冰乙醇混合物中进行冷却 1-2 小时, 粉碎。60 分钟姜黄素固体分散体的溶出度是姜黄素粉末的约 700 倍。

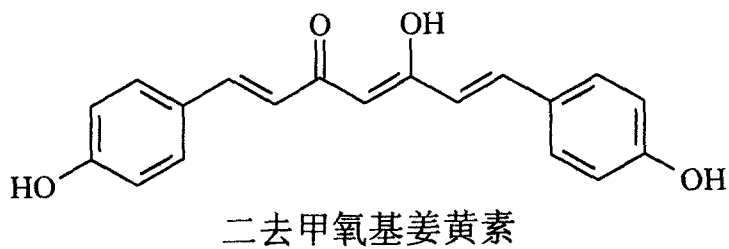
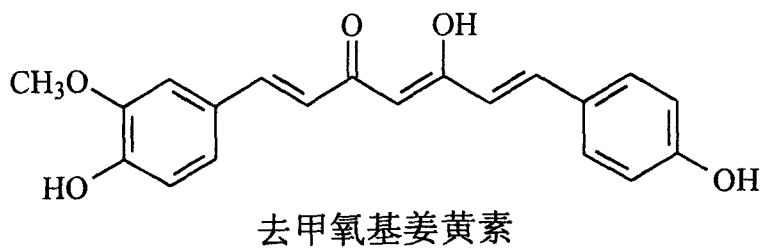
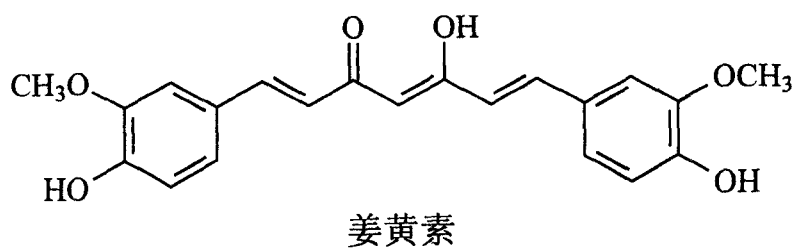


图 1

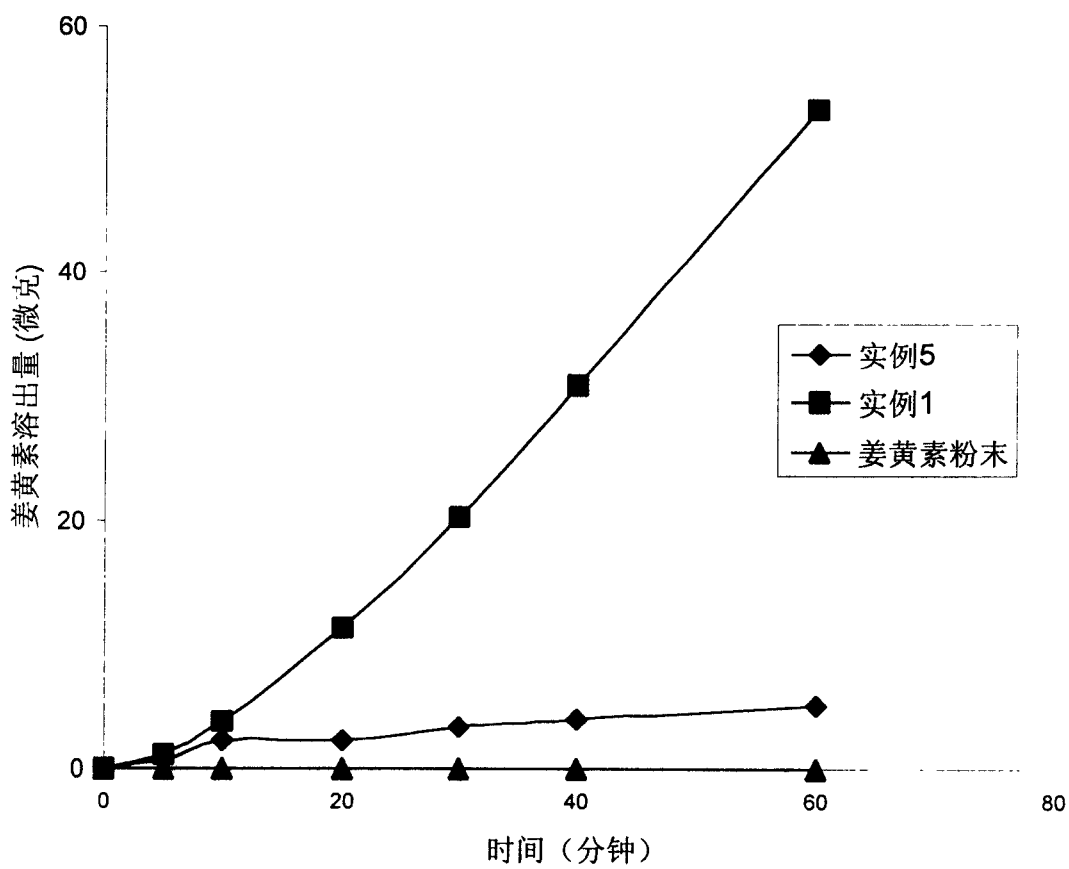


图 2