

形成孔隙,药物释放呈现膜控模式,达不到中药中多组分同步缓释的目的。

溶出仪转速对微丸的释药有一定影响,随着转速的增加,包衣微丸的释药时滞有所缩短,释药速率有所加快。溶出介质的pH值对药物的释放亦有一定影响,这主要是由于酸碱条件影响了溶胀层中SDS的解离而造成的,在酸性条件下,释药时滞延长,释药速率减小;而在碱性介质中,释药时滞缩短,释药速率大大加快。考虑到制剂服用后在胃中的滞留时间只有2h左右,估计pH值对微丸体内的释药不会产生太大影响,在模拟人体胃肠道pH值变化条件下的试验也初步证明了这一点。

当溶胀层处方及用量固定后,通过控制控释层的厚度,可使包衣微丸在预期的不同时间定时释药,将几种控释层增重不同的包衣微丸混合后,在溶出介质中,各种包衣微丸可以在不同时间依次释药,从而在整体上呈现出一种缓释特征。由于微丸是一个破裂后所含药物全部迅速释放,所以可以使制剂

中理化性质不同的各种药物在缓释的同时达到同步释药,从而遵循了中医用药的整体观,达到了预期目的。其体内药物动力学特征尚有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 周燕霞,李元波.复方丹参研究概况[J].江苏中医药,2007,39(7):65-67.
- [2] 李丹,宋洪涛,初阳,等.复方丹参缓释胶囊在犬体内的药动学研究[J].中草药,2009,40(3):402-404.
- [3] Song H T, Zhang Q, Wang H J, et al. Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe Shuxiong sustained-release capsule by using multiparticulate time-controlled explosion technology [J]. *Pharmazie*, 2007, 62(5): 372-377.
- [4] 李丹,宋洪涛,陈大为,等.挤出滚圆法制备复方丹参释微丸[J].中草药,2007,38(1):36-40.
- [5] Song H T, Guo T, Zhang R H, et al. Preparation of the traditional Chinese medicine Compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28:1261-1273.
- [6] 宋洪涛,郭涛,康鲁平,等.多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究[J].中草药,2005,36(7):993-998.
- [7] 杨冬丽,于叶玲,唐星,等.复方丹参pH依赖型延迟释药微丸在家犬体内的药效动力学[J].药学学报,2005,40(12):1075-1079.

荆芥内酯纳米粒冻干粉末的制备工艺及质量研究

张丽¹,孙娥²,丁安伟^{1*},陈艺文¹

(1.南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室,江苏南京 210029; 2.江苏省中医药研究院,江苏南京 210028)

摘要:目的 制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末,并探讨其工艺与质量评价标准。方法 以外观、色泽、再分散性为指标,优选支架剂的种类和浓度及冻干工艺;并对该冻干粉末的外观、再分散性、pH值、纳米粒的形态、粒径分布、多分散系数、质量分数、包封率及载药量等质量评价指标进行考察。结果 10%甘露醇作为支架剂可以较好地防止纳米粒的聚集,优化的冻干工艺为-45℃预冻10h,升温至-25℃维持5h,再升温至-5℃维持2h,再升温至10℃维持2h,最后升温至30℃维持6h。冻干粉末的外观和分散性良好,平均pH值为6.25,纳米粒平均粒径为80.2nm,多分散系数为0.0248,包封率为52.17%,载药量为28.73%。结论 荆芥内酯纳米粒冻干粉末制备工艺简便、重复性好;所选用的质量评价方法适用于该冻干粉末,可有效反映其性质。

关键词:荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒;冻干粉末;冷冻干燥

中图分类号:R284.2 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2009)04-0548-06

Preparation technology and quality assay of schizonpetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles lyophilized powder

ZHANG Li¹, SUN E², DING An-wei¹, CHEN Yi-wen¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for TCM Formula Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

Abstract: **Objective** To study the preparation technology and quality assay of schizonpetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles (SCH-PLGA-NP) lyophilized powder. **Methods** The parameters of lyophilizing process were optimized. In addition, the types, concentration, and lyophilizing technology of

* 收稿日期:2008-06-07

基金项目:江苏省高校自然科学基金项目(02KJ A360001);江苏省研究生创新工程资助项目(xm04-76)

作者简介:张丽(1971—),女,辽宁大连人,副教授,博士,主要研究方向为中药分析。E-mail: zhangliquanxiang@163.com

*通讯作者 丁安伟 E-mail: awding105@163.com

supporting agent were tested by shape, color, and re-dispersion as indexes. And the quality assay of SCH-PL GA-NP lyophilized powder, such as shape, re-dispersion, pH value, morphology, diameter, re-dispersion, content, encapsulation efficiency, and drug loading of SCH-PL GA-NP lyophilized powder was investigated. **Results** The supporting agent of 10% manicol could prevent nanoparticles from aggregating very well. The optimal lyophilizing process was as follow: pre-cooled at -45°C for 10 h, primary drying at -25°C for 5 h, secondary drying at -5°C for 2 h, the third drying at 10°C for 2 h, and the finally drying at 30°C for 6 h. The shape and re-dispersion of SCH-PL GA-NP lyophilized powder were good. The pH value was 6.25, mean diameter and re-dispersion of SCH-PL GA-NP were 80.2 nm and 0.0248, respectively, the encapsulation efficiency and drug loading of SCH-PL GA-NP lyophilized powder were 52.17% and 28.73%, respectively. **Conclusion** This best preparation process is reasonable after repetition. The quality assay method above mentioned is simple and suitable to lyophilized powder with good repeatability, which could indicate its advantage.

Key words: schizonepetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles (SCH-PL GA-NP); lyophilized powder; freeze drying

荆芥内酯是从裂叶荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* (Benth.) Briq. 中分离得到的化合物,具有较好的抗病毒活性以及明显的解热、镇痛、抗过敏等作用^[1-3]。但由于荆芥内酯的溶解度小,若采用常规制剂工艺很难解决其因溶解性差而导致的制剂生物利用度低的问题。因此选用合适的剂型和制剂工艺提高生物利用度,更好地发挥疗效成为当务之急。在前期研究中,本课题组已利用溶剂-非溶剂法制得荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒^[4],但其作为一种胶体溶液给药系统,物理化学稳定性较差,须进一步制成固体制剂,便于临床使用、携带和贮藏。而已经研制出的荆芥内酯纳米胶囊剂作为口服制剂存在易受食物、同服药物以及肝脏首过效应的影响以及缓释时间较短等问题。同时,考虑到纳米粒必须具有一定的释药速率,使其有足够的药物到达靶部位,因此本实验尝试进行了荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的制备研究。实验以外观、色泽、再分散性为指标,对冷冻干燥法制备荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒粉末的冻干处方及冻干工艺进行了研究;并根据冻干粉末的性质^[5],对该冻干粉末的外观、再分散性、pH 值、纳米粒的形态、粒径分布、多分散系数、包封率及载药量等理化性能进行了考察,以对其质量进行评价。

1 仪器与材料

Shimadzu A Y220、Libror A EL-40SM 电子分析天平(日本岛津公司,精确度为十万分之一);J1 精密增力电动搅拌器(常州国华电器有限公司);Alpha i-6 冷冻干燥仪(德国 Christ 公司);pHS-25 数字式 pH 计(上海精密科学仪器有限公司);Hitachi 6000 型透射电镜(日本日立公司);Zetastz-

er 3000HSA 激光粒度分析仪(英国 Malvern 公司);Bio-Tek 高效液相色谱仪(美国 Bio-Tek 公司);UV-2401PC 型紫外分光光度计(日本岛津公司);TGL-16C 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

荆芥内酯(自制,质量分数为 99.69%),荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒胶体溶液(自制,批号 20061012),PL GA(自制,PL GA50/50,相对分子质量为 10 000),泊洛沙姆(F-68,相对分子质量为 8 658,南京威尔化工有限公司,批号 060302),甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法和结果

2.1 冻干处方的优选:以冻干粉末的外观、色泽和再分散性为指标综合评价,以葡萄糖、乳糖、甘露醇为考察对象,优选支架剂的种类和用量。外观评价方面,以维持原液体积,整齐饱满,不塌陷,不皱缩,表面光洁,可整块脱落但不散碎为佳。色泽评价方面,以色泽均匀,无花斑,质地细腻者为佳。再分散性评价方面,取各处方冻干品,加入注射用水 3 mL,振摇分散。振摇后能很快分散成均匀胶体溶液者为佳。振摇次数越少,再分散性越好,分值越高。各指标以 10 分制进行评分,以不同 3 人评分的平均值为该项得分,评分标准见表 1。冻干处方优选试验设计见表 2。

按表中用量称取支架剂,加入最佳处方的荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒胶体溶液中,搅拌使完全溶解,0.22 μm 微孔滤膜滤过,进行分装,每瓶装 3.0 mL,按常规方法冷冻干燥,得处方冻干制品。综合冻干粉的外观、色泽和再分散性,结果表明处方 14、15、16 较好,综合评分在 25 分以上,可见以甘露

表 1 指标评分标准

Table 1 Score standard of index

评分	外形	色泽	再分散性
0~2	萎缩+++	分层,上下色差明显+++	>90 s
3~5	萎缩++	分层,上下色差明显++	60~90 s
6~8	萎缩+	上下色差明显	30~60 s
9~10	饱满	均匀,无色差	<30 s

表 2 处方筛选方案与结果

Table 2 Scheme and results of prescription optimizing

试验号	支架剂/ %			外 观	色 泽	再分 散性	综合 评分
	葡萄糖	乳糖	甘露醇				
1				1	2	2	5
2	0.5			4	4	3	11
3	1			5	6	3	14
4	2			5	7	4	16
5	5			3	3	2	8
6	10			2	2	2	6
7		0.5		5	7	6	18
8		1		6	7	6	19
9		2		7	8	6	21
10		5		7	6	5	18
11		10		8	4	5	17
12			0.5	7	8	6	21
13			1	8	8	7	23
14			2	9	9	8	26
15			5	9	10	8	27
16			10	10	10	9	29

醇为支架剂效果较好。

取处方 14、15、16 冻干品,加注射用水重新溶解后,测定粒径、分散度和粒度分布,考察初步优选处方冻干所得粉末对粒径的影响。结果见表 3。由粒径结果可见,10%甘露醇作为支架剂的处方较好,其冻干前后粒径和分散度的变化不大。

表 3 支架剂对冻干后粒径的影响

Table 3 Effect of supporting agents on diameter after freeze drying

试验号	样 品	粒径/ nm	分散度
1	冻干前胶体溶液	68.2	0.019 3
2	2%甘露醇	287.4	0.246 0
3	5%甘露醇	164.7	0.129 0
4	10%甘露醇	83.3	0.035 6

2.2 冻干工艺的优化:根据预冻温度和时间,干燥、再干燥温度和持续时间绘制冻干曲线,见图 1。可见荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干工艺为 -45 预冻 10 h,升温至 -25 维持 5 h,再升温至 -5 维持 2 h,再升温至 10 维持 2 h,最后升温至 30 维持 6 h,即得冻干粉末。

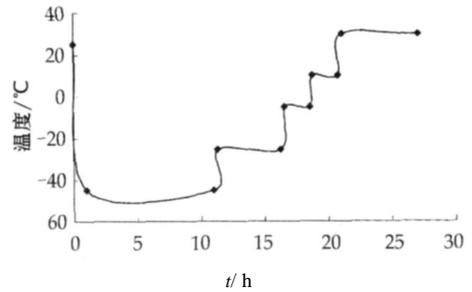


图 1 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒粉末冻干曲线

Fig. 1 Freeze drying curve of SCH PLGA-NP lyophilized powder

2.3 制备工艺的拟定:根据试验结果,最后确定荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末工艺为:取优化条件下制备的荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒胶体溶液,加入 10%的甘露醇,搅拌使溶解,用微孔滤膜滤过后按每瓶 3.0 mL 分装于安瓿中, -45 预冻 10 h,然后在一定真空度下升温至 -25 维持 5 h,再升温至 -5 维持 2 h,再升温至 10 维持 2 h,最后升温至 30 维持 6 h,出箱、加塞、压盖密封,即得荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末。

依以上方法、条件连续制备 3 批冻干粉末(批号 20061110、20061117、20061123),置干燥器中保存。

2.4 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的质量评价

2.4.1 外观和再分散性评价:3 批荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末,肉眼观察均为均匀的白色疏松块状物,表面细腻光洁,具有足够强度,加注射用水复溶并轻微振摇后,即分散成均匀有蓝色乳光胶体溶液,表明再分散性良好。

2.4.2 复溶溶液 pH 值的测定:采用邻苯二甲酸氢钾标准缓冲液(pH 4.00)与混合磷酸盐标准缓冲液(pH 6.86)校正酸度计。取 3 批荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的复溶溶液,分别测定其 pH 值,分别为 6.27、6.22、6.26,基本无变化。可见该制剂的 pH 值较稳定,批间差异小。

2.4.3 形态观察:取荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末,加入注射用水复溶并适量稀释,用 0.015 g/mL 磷钨酸负染色,滴于镀膜的电镜铜网上,晾干后,置于透射电镜下观察纳米粒的形态,结果见图 2。透射电镜下显示荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干后仍为均匀的球形颗粒,无黏连或贴壁现象。

2.4.4 平均粒径和分散系数的测定:取适量荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的复溶水溶液,置于激光粒度分析仪上测定其平均粒径、分散度和粒度分布,结果见表 4 和图 3。可见荆芥内酯聚乳



图 2 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末透射电镜图

Fig. 2 Transmission electron microscope photograph of SCH-PLGA-NP lyophilized powder

表 4 粒径及分散度结果

Table 4 Results of diameter and dispersion

批次	粒径/nm	分散度
20061110	81.1	0.021 6
20061117	80.2	0.025 4
20061123	79.6	0.027 5

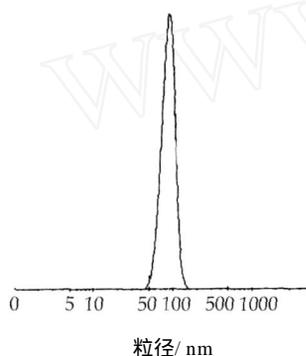
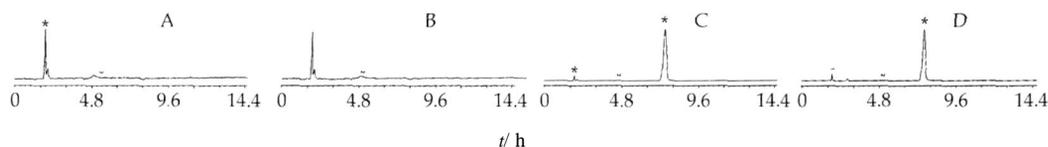


图 3 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末粒度分布图

Fig. 3 Size distribution curve of SCH-PLGA-NP lyophilized powder



A-溶剂 B-空白 C-荆芥内酯对照品 D-荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末 *-荆芥内酯
A-solvent B-blank C-schizonepetolide reference substance D-SCH-PLGA-NP *-schizonepetolide

图 4 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的 HPLC 图

Fig. 4 HPLC Chromatograms of SCH-PLGA-NP lyophilized powder

0. 200 4 mg/mL 溶液,作为对照品储备液。再从中分别精密量取 0. 5、1、2、3、4 mL 于 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,得到 10. 02、20. 04、40. 08、60. 12、80. 16 $\mu\text{g/mL}$ 荆芥内酯对照品溶液。照上述色谱条件分别进样 10 μL ,记录峰面积。以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标绘制标准曲线,计算得回归方程 $A = 8\ 763\ 564\ C - 1\ 612. 53$, $r = 0. 999\ 8$ 。表

明荆芥内酯在 0. 100 2 ~ 0. 801 6 μg 具有良好的线性关系。

2. 5 包封率和载药量的测定

2. 5. 1 色谱条件与系统适用性: Lichrospher- C_{18} 色谱柱(200 mm \times 4. 6 mm, 5 μm); 柱温: 40 ; 流动相: 甲醇-水(50 : 50); 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 220 nm。理论塔板数以荆芥内酯峰计不少于 3 000。在该色谱条件下,荆芥内酯的峰形良好,保留时间约为 7. 5 min,拖尾因子约为 1. 01,结果见图 4。

2. 5. 2 供试品溶液的制备: 取荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末 0. 3 g,精密称定,置 25 mL 具塞锥形瓶中,加甲醇 10 mL 超声处理(功率 250 W,频率 50 kHz) 10 min,抽滤,再用适量甲醇洗涤滤纸和滤渣,合并滤液和洗涤液至 50 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得游离荆芥内酯供试品溶液。滤纸和滤渣另置 25 mL 具塞锥形瓶中,加丙酮 10 mL,超声处理 30 min,滤过,弃丙酮液,滤纸和滤渣于 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴挥干丙酮。再加甲醇 10 mL 超声处理 10 min,抽滤,再用适量甲醇洗涤滤纸和滤渣,合并滤液和洗涤液至 50 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得包封荆芥内酯供试品溶液。

2. 5. 3 空白供试品溶液的制备: 取不含荆芥内酯的聚乳酸乙醇酸纳米粒空白胶体溶液,加辅料依冻干工艺制得空白冻干粉,再取空白冻干粉 0. 3 g,精密称定,按照供试品溶液的制备项下方法制得空白供试品溶液。

2. 5. 4 标准曲线的制备: 取荆芥内酯对照品 20 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,得

明荆芥内酯在 0. 100 2 ~ 0. 801 6 μg 具有良好的线性关系。

2. 5. 5 精密度试验: 精密吸取 40. 08 $\mu\text{g/mL}$ 荆芥内酯对照品溶液 10 μL ,重复进样 6 次,测定峰面积值,计算得其 RSD 为 0. 69 %。

2. 5. 6 稳定性试验: 取批号 20061110 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末供试品溶液,分别于 0、

2、4、6、8、10 h 进样 10 μL , 记录荆芥内酯峰面积, 计算得其 RSD 为 1.31%。表明供试品溶液在 10 h 内稳定。

2.5.7 重现性试验: 取批号 20061110 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末 6 份, 精密称定, 制备供试品溶液, 依法测定, 结果荆芥内酯的平均质量分数为 8.98 mg/g, RSD 为 1.41%。

2.5.8 加样回收率试验: 取批号 20061110 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末 9 份, 每份各 0.15 g, 精密称定, 3 份一组, 每组分别加入 20.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 荆芥内酯对照品溶液 5.2、6.6、8.0 mL, 依法测定, 计算, 结果平均回收率为 96.64%, RSD 为 1.18%。

2.5.9 冻干粉末的测定: 对 3 批荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末中荆芥内酯进行测定, 并计算包封率(包封率 = 冻干粉中包封的荆芥内酯质量/冻干粉中包封的与游离的荆芥内酯的总质量 $\times 100\%$) 和载药量[载药量 = 冻干粉中包封的荆芥内酯质量/(冻干粉中包封的荆芥内酯质量 + 聚乳酸乙醇酸的质量) $\times 100\%$], 结果见表 5。

表 5 冻干粉末中荆芥内酯测定结果($n=3$)

Table 5 Determination of schizonepetolide in lyophilized powder ($n=3$)

批号	冻干粉中荆芥内酯 /($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	平均包封率 / %	平均载药量 / %
20061110	8.98	52.94	29.02
20061117	8.96	51.82	28.60
20061123	8.94	51.74	28.57

2.6 冻干前后质量比较: 比较荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干前胶体溶液和冻干后粉末的 pH 值、粒径、分散度、包封率和载药量, 结果见表 6。结果表明, 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干前后对 pH 值、粒径、包封率等影响较小, 质量变化不大, 表明所确定的冻干工艺科学合理。

表 6 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干前后质量比较

Table 6 Quality comparison between before and after freeze drying about SCH PL GA NP

样品	pH 值	粒径/nm	分散度	包封率/ %	载药量/ %
胶体溶液	6.28	67.6	0.0144	50.86	27.56
冻干粉末	6.25	80.3	0.0248	52.17	28.73

3 讨论

纳米粒粉末的制备可采用溶剂结晶法、喷雾干燥法、冷冻干燥法等。根据实验所制备的荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒胶体溶液的特点, 以冷冻干燥法制备纳米粒粉末较为适宜。其原理是利用冷冻的溶液在低温、低压条件下, 从冻结状态不经过液态直

接升华除去水分完成干燥, 所以冷冻干燥技术可以使载药纳米粒保持原有的理化性质和生理活性, 有效成分损失极少。

冻干粉的外观、色泽及水再分散性是评价冻干粉物理性状的主要指标, 也是考察冻干处方合适与否的主要依据。本实验采用这 3 个指标对拟定的 16 个冻干处方进行了评价, 初选出荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的冻干处方; 再结合粒径的变化情况, 确定了 10% 甘露醇作为支架剂的冻干处方较好。

在冷冻干燥制品中常用葡萄糖、海藻糖、乳糖、甘露醇等作填充剂。从冻干处方筛选结果可知, 不加填充剂冻干后固形物突起, 不能保持原液体积; 以葡萄糖和乳糖作填充剂, 冻干后干缩固结, 不够整齐饱满, 并易吸潮; 而以甘露醇作填充剂, 其冻干品的外观等指标均较符合要求, 且以 10% 甘露醇为最佳。

荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的制备较好地解决了荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒胶体溶液不能久储、稳定性较差的问题, 为今后荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的临床应用奠定了基础。

本实验所用纳米粒材料不易被甲醇破坏, 但可被丙酮破坏, 因此采用丙酮作为溶剂制备包封荆芥内酯供试品溶液, 同时采用甲醇超声, 制备游离荆芥内酯供试品溶液。

通过冻干粉末的制备工艺和质量评价研究, 笔者认为胶体溶液中存在的游离药物荆芥内酯可以不经预先分离, 而是采取直接和载药纳米粒一起冻干的方法进行处理。其原因是: 游离的荆芥内酯与纳米粒中载带的荆芥内酯量处于动态平衡, 如果分离介质中游离的荆芥内酯, 纳米粒中的荆芥内酯又将释放出来, 重新达到平衡; 胶体溶液分装制备冻干粉末过程中, 可以进一步使游离的荆芥内酯进入到纳米中或吸附于纳米上, 增加纳米载带量; 分离游离的荆芥内酯需要采用低温超速离心或凝胶柱色谱等, 使工艺更加复杂, 成本增高, 不适合工业化生产。

本实验尝试用荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉末的外观、再分散性、pH 值、纳米粒形态、粒径及包封率等理化性能表征对其进行质量评价, 有效地起到了质量监控作用, 同时也验证了所确定的冻干工艺的科学性和合理性。

参考文献:

- [1] 丁安伟, 张丽, 丁婕. 荆芥内酯及其提取工艺和用途 [P]. 中国专利: CN1323793, 2001-11-28.
- [2] 卢金福, 张丽, 冯有龙, 等. 荆芥内酯类提取物对大鼠足跖汗腺及血液流变学的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 502-504.

- [3] 卢金福,冯有龙,张丽,等.荆芥酯类成分对小鼠急性炎症的影响[J].南京中医药大学学报,2003,19(6):350-351.
 [4] 孙娥,丁安伟,张丽.荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒的研制[J].江苏中医药,2007,39(5):54-56.
 [5] 熊非,朱家璧,汪豪,等.灯盏花素前体纳米脂质体的质量评价[J].中国药科大学学报,2004,35(6):513-516.

桂枝茯苓双层缓释片处方设计和优化研究

廖正根¹,梁新丽¹,平其能²,蒋且英³,杨明^{1*}

(1.江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室,江西南昌 330004; 2.中国药科大学药剂学教研室,江苏南京 210009; 3.江西中医学院成人教育学院,江西南昌 330004)

摘要:目的 确定桂枝、茯苓活性成分同步释放的双层骨架缓释片处方。方法 以常规制剂中芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的溶出和吸收特点为依据,将桂枝茯苓方设计为芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚为同步释放的缓释制剂;以各提取物的表观溶解度为依据,将各提取物分为水溶性提取物和水难溶性提取物2部分;权重转换方程计算每个成分在2、4、10 h释放度的得分,以芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的得分之和为综合评分指标,优选桂枝茯苓双层骨架缓释片的处方,以相似因子评价芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚释放的同步性。结果 当HPMCK4M为水难溶性成分层的15%,HPMCK4M为水溶性成分层的22%,EC20为水溶性成分层的27%时,芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚在2、4、10 h的释放度均在设定的理想释放度范围内($20\% < F_{2h} < 40\%$, $40\% < F_{4h} < 60\%$, $75\% < F_{10h} < 95\%$),且能同步释放。结论 实验所确定的制剂处方能保证芍药苷、苦杏仁苷、丹皮酚的释放符合预期目标。

关键词:桂枝茯苓双层缓释片;同步释放;处方优化

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)04-0553-05

Formula design and optimization of Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet

LIAO Zheng-gen¹, LIANG Xin-li¹, PIN G Qi-neng², JIANG Qie-ying³, YANG Ming¹

(1. Key Laboratory of Morden Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. College of Adult Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: **Objective** To set up the formula of Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet with active ingredients synchronously releasing. **Methods** The Guizhi Fuling preparation was designed into double layers sustained-release tablet with peoniflorin, laetrile, and paeonol synchronously releasing based on dissolution and absorption characteristic of three active ingredients in ordinary formulation. Six extracts were divided into two groups based on their solubility in water, respectively. Calculating scores of the three active ingredients at 2, 4, and 10 h by the equation for calculating transformed F_{ih} , respectively, optimizing the formula based on the sum of the score of peoniflorin, laetrile, and paeonol at three time points, and evaluating the releasing synchronization of the three active ingredients based on the similarity factor value simultaneously. **Results** The release percent of peoniflorin, laetrile, and paeonol at three time points in Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet formula optimized was within criterion ($20\% < F_{2h} < 40\%$, $40\% < F_{4h} < 60\%$, and $75\% < F_{10h} < 95\%$) and released simultaneously, when 15% for non-soluble layer, 22% for soluble layer of HPMCK4M, and 27% for soluble layer of EC20. There was synchronization in releasing among the three active ingredients. **Conclusion** The formula optimized could give the satisfactory release of peoniflorin, laetrile, and paeonol.

Key words: Guizhi Fuling double layers sustained-release tablet; simultaneous releasing; formula optimization

桂枝茯苓方来源于东汉张仲景的《金匱要略》,由桂枝、白芍、茯苓、牡丹皮、桃仁组成,具有活血化

瘀、缓消癥块之功,现代临床用于卵巢囊肿、子宫肌瘤、子宫内膜异位症等慢性疾病的治疗。传统中医

* 收稿日期:2008-07-14

作者简介:廖正根(1967—),男,博士,副教授,研究方向:药物新剂型与新技术。Tel:(0791)7119011 E-mail:lyzlyg@163.com