

· 制剂与质量 ·

心舒口服液毛细管电泳指纹图谱的研究

郭涛¹, 隋因¹, 孙沂², 李发美², 高声传¹

(1. 沈阳军区总医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110015; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 对心舒口服液的质量控制方法进行研究。方法 采用高效毛细管电泳法建立以10批当归道地药材, 10批川芎道地药材, 10批红花道地药材, 10批心舒口服液为样品的指纹图谱, 比较研究制剂与药材指纹图谱之间的相关性, 并与单味药材水煎液、各药材阴性对照液的指纹图谱进行比较, 通过比较在线紫外光谱和迁移时间的方法, 对口服液与各药材的水煎液、阴性对照液的指纹图谱中各指纹峰进行一一归属。结果 分别建立标准指纹图谱, 初步确定样品制剂与原料药材指纹图谱之间的相关性, 最终建立复方中药制剂的质量控制方法。结论 在心舒口服液指纹图谱中, 27个指纹峰中有14个指纹峰来自当归, 10个指纹峰来自川芎(其中7个指纹峰是当归与川芎所共有的), 9个指纹峰来自红花。

关键词:心舒口服液; 指纹图谱; 高效毛细管电泳

中图分类号:R283; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)06-0839-05

Fingerprints of Xinshu Oral Liquid by HPCE

GUO Tao¹, SUI Yin¹, SUN Yi², LI Fa-mei², GAO Sheng-chuan¹

(1. Department of Pharmacy, The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110015, China;

2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To develop a method of quality control for fingerprints of Xinshu Oral Liquid. **Methods** Based on electrophoregram of ten batches of genuine *Radix Angelicae Sinensis* (RAS), ten batches of genuine *Rhizoma Chuanxiong* (RC), and ten batches of genuine *Flos Carthami* (FC) by high performance capillary electrophoresis (HPCE) to compare the fingerprints between Xinshu Oral Liquid and the genuine medicinal herbs, single herb decoction, negative control herb solution, respectively. The fingerprint assignment was made by comparing the UV spectra and relative migration time. **Results** To compare the fingerprints of ten samples from different batches and single herb, the correlation of peaks between fingerprints was found. Finally the standard fingerprints and the method of quality control were established. **Conclusion** Based on the fingerprints of ten batches of preparations, an average electrophoregram was used as the standard fingerprint. There are 27 "common peaks" in the fingerprint, among them 14 from RAS, ten from RC (in which seven are common) and nine from FC.

Key words: Xinshu Oral Liquid; fingerprints; high performance capillary electrophoresis (HPCE)

中药质量控制方法研究是一项艰巨而复杂的工程。中药材的功效具有多样性, 一个成分的作用难以代表一味中药的全部功效, 中药材的功效多为协同和拮抗作用。心舒口服液是我院制剂, 临床应用治疗心脑血管疾病, 疗效较好。笔者以10批当归道地药材(甘肃岷县产)、10批川芎道地药材(四川灌县产)、10批红花道地药材(河南封丘产)为样品建立了标准指纹图谱, 并与10批心舒口服液制剂进行了指纹图谱比较鉴别, 建立了制剂与药材指纹图谱之间的相关性研究, 初步形成了复方中药制剂的质量控制方法。

1 仪器、材料与试剂

HP³G1600A 高效毛细管电泳仪(美国 Agilent 公司); AS5150A 超声波清洗器(日本岛津公司); 未涂层石英毛细管(河北永年锐洋色谱器件有限公司)。

阿魏酸、腺苷、戊巴比妥钠、芦丁、槲皮素、利福平对照品购自中国药品生物制品检定所, 其他试剂均为分析纯或色谱纯。

当归、川芎、红花分别采自甘肃岷县、四川灌县、河南封丘; 当归对照药材(批号 927-200009)、川芎对照药材(批号 0919-200004)、红花对照药材(批号 907-9204)均购自中国药品生物制品检定所; 心舒口服液(10 mL/支, 10批)由沈阳军区总医院制剂中心

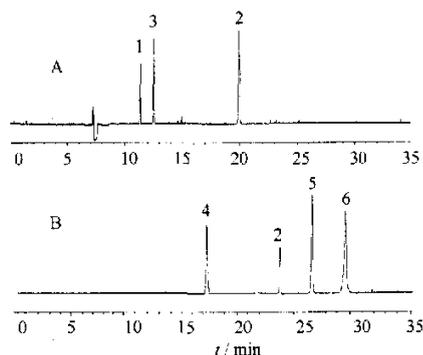
提供。

2 方法与结果

2.1 毛细管电泳条件:当归以 50 mmol/L 硼砂, 10 mmol/L 去氧胆酸钠, 含 2% 甲醇的溶液 (pH 9.6) 运行缓冲液, 分离电压 24 kV。川芎以 40 mmol/L 硼砂, 40 mmol/L 磷酸二氢钠, 含 5% 甲醇的溶液 (pH 8.9) 运行缓冲液, 分离电压 24 kV。红花以 50 mmol/L 硼砂溶液, 含 18% 甲醇 (pH 9.7) 运行缓冲液, 分离电压 24 kV。心舒口服液以 105 mmol/L 硼砂溶液 (pH 9.7) 运行缓冲液, 分离电压 0~30 min : 24 kV, 30~50 min : 28 kV。检测波长 210 nm, 进样压力与时间为 5 kPa, 5 s, 毛细管温度 20 ℃。毛细管柱使用前以 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液、重蒸蒸馏水和运行缓冲液依次冲洗 5、5、8 min, 每次电泳后以运行缓冲液冲洗 8 min^[1-3]。

2.2 阿魏酸、腺苷、芦丁、槲皮素定量方法:精密称取腺苷 20 mg、芦丁 40 mg、阿魏酸 40 mg, 用 60% 甲醇溶解, 并定容至 50 mL, 经 0.45 μm 滤膜滤过备用。在上述条件下, 阿魏酸、腺苷和戊巴比妥钠的分离情况见图 1-A。腺苷、芦丁和槲皮素的分离情况见图 1-B。

2.3 样品的测定:按照制剂工艺制备当归、川芎、红



1-阿魏酸 2-腺苷 3-戊巴比妥钠 4-利福平 5-芦丁 6-槲皮素
1-ferulic acid 2-adenosine 3-Pentobarbital sodium
4-Rifampicin 5-rutin 6-quercetin

图 1 对照品电泳色谱图

Fig. 1 Electropherograms of reference substances

花药材样品溶液,按照制剂工艺制备分别不含川芎、当归、红花阴性对照液及地道药材样品溶液。取 10 批口服液与以上溶液均经 0.45 μm 滤膜滤过,取其续滤液分别进样测定。

2.4 标准指纹图谱的建立

2.4.1 三维紫外图谱的测定:当归、川芎和红花对照药材供试品溶液,按上法测定记录三维紫外图,见图 2。

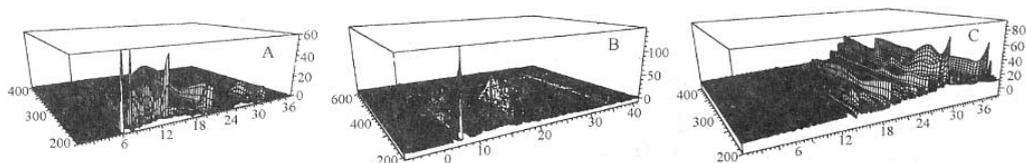


图 2 当归(A)、川芎(B)和红花(C)对照药材提取液电泳三维紫外图

Fig. 2 3D UV Electrophorogram of extracts of RAS (A), RC (B), and FC (C)

2.4.2 精密度试验:取样品 5 份,测定其指纹图谱,计算得到当归共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 0.8%, 相对峰面积的 RSD 小于 4.6%。川芎得到共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 1.3%, 相对峰面积的 RSD 小于 5.2%。红花计算共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 1.6%, 相对峰面积的 RSD 小于 6.2%。

2.4.3 稳定性试验:取样品 1 份,制备供试品溶液,分别在 0、4、8、24 h 测定指纹图谱,计算得到当归共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 0.9%, 共有峰的相对峰面积的 RSD 值在 4.1% 以内。川芎共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 0.9%, 共有峰的相对峰面积的 RSD 值在 4.9%。红花共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 1.2%, 共有峰的相对峰面积的 RSD 值在 7.6%。以批号为 020412 的口服液为供试品溶

液,分别在 0、4、8、24 h 检测指纹图谱,以共有峰的相对迁移时间的 RSD 小于 1.0%, 以共有峰的相对峰面积的 RSD 值在 4.5% 以内。可见,供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.4 指纹图谱中共有指纹峰的确认:取样品,经 0.45 μm 滤膜滤过后进样测定,电泳图见图 3。

2.5 指纹图谱相似度的计算:采用参考文献报道的方法^[4,5]计算指纹图谱的相似度。通过比较在线紫外光谱、迁移时间的方法,对单煎液与口服液、阴性对照液与口服液的指纹图谱中相关峰进行指认。经过对 10 批样品的测定,确定共有指纹峰 27 个。通过比较在线紫外吸收光谱和加入对照品溶液的方法,确认 13 号峰为腺苷,18 号峰为芦丁,27 号峰为阿魏酸。以 2 号峰为参照物计算 10 批样品共有峰的相对迁移时间和相对峰面积,结果见表 1,2。

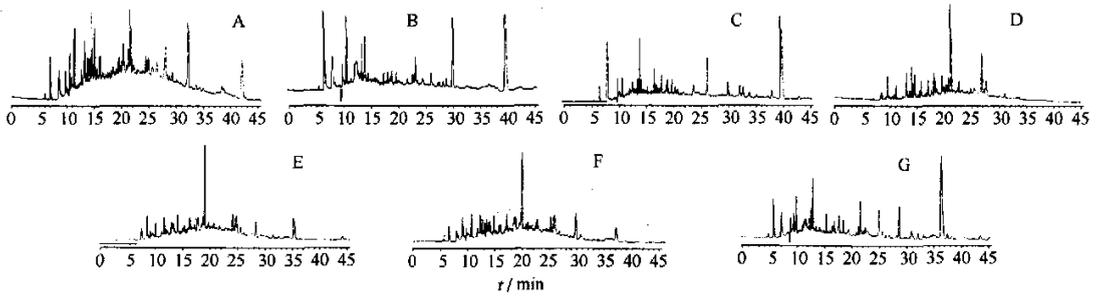


图 3 心舒口服液(A)、当归水煎液(B)、川芎水煎液(C)、红花水煎液(D)、缺当归阴性对照液(E)、缺川芎阴性对照液(F)和缺红花阴性对照液(G)的电泳色谱图

Fig. 3 Electropherograms of Xinshu Oral liquid (A), decoctions of RAS (B), RC decoction (C), FC decoction (D), negative samples without RAS (E), without RC (F), and without FC (G)

表 1 10 批心舒口服液指纹图谱的相对迁移时间

Table 1 Relative migration time of fingerprint for ten batches of Xinshu Oral Liquid

峰	相对迁移时间										RSD /%	
	020301	020315	020321	020330	020412	020419	020425	020428	020508	020516		均值
1	0.843 7	0.854 3	0.850 0	0.857 1	0.860 6	0.857 8	0.857 6	0.855 7	0.856 7	0.856 2	0.855 0	0.56
2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0
3	1.225	1.220	1.213	1.215	1.223	1.218	1.219	1.219	1.220	1.217	1.219	0.29
4	1.407	1.403	1.394	1.396	1.396	1.392	1.394	1.394	1.393	1.391	1.396	0.36
5	1.519	1.517	1.507	1.506	1.505	1.500	1.502	1.502	1.501	1.499	1.506	0.46
6	1.598	1.576	1.569	1.558	1.553	1.552	1.555	1.555	1.553	1.551	1.562	0.96
7	1.683	1.659	1.652	1.635	1.628	1.629	1.633	1.634	1.632	1.634	1.642	1.1
8	1.886	1.856	1.856	1.825	1.812	1.817	1.819	1.821	1.815	1.814	1.832	1.4
9	1.973	1.939	1.943	1.904	1.889	1.895	1.898	1.900	1.897	1.896	1.913	1.5
10	2.040	2.008	2.024	1.978	1.916	1.967	1.965	1.968	1.962	1.962	1.984	1.5
11	2.083	2.059	2.090	2.049	2.041	2.040	2.039	2.041	2.037	2.040	2.052	0.95
12	2.176	2.168	2.165	2.118	2.081	2.102	2.082	2.084	2.081	2.102	2.116	1.8
13	2.233	2.213	2.192	2.157	2.151	2.143	2.153	2.152	2.152	2.148	2.169	1.5
14	2.321	2.291	2.271	2.229	2.217	2.215	2.220	2.213	2.217	2.209	2.240	1.8
15	2.400	2.369	2.349	2.304	2.292	2.289	2.292	2.290	2.290	2.287	2.316	1.8
16	3.005	2.942	2.903	2.830	2.797	2.804	2.803	2.806	2.800	2.797	2.849	2.6
17	3.127	3.046	3.032	2.928	2.902	2.902	2.909	2.910	2.906	2.901	2.956	2.8
18	3.280	3.188	3.182	3.060	3.029	3.030	3.037	3.039	3.034	3.029	3.091	2.9
19	3.346	3.249	3.242	3.118	3.087	3.089	3.089	3.090	3.088	3.084	3.148	3.0
20	3.420	3.305	2.286	3.164	3.137	3.131	3.148	3.150	3.148	3.140	3.203	3.1
21	3.845	3.701	3.692	3.535	3.489	3.490	3.501	3.505	3.497	3.492	3.557	4.0
22	3.915	3.791	3.788	3.601	3.561	3.567	3.566	3.573	3.564	3.561	3.649	3.6
23	4.218	4.014	3.969	3.816	3.767	3.771	3.794	3.798	3.800	3.782	3.873	3.8
24	4.487	4.289	4.216	4.056	3.996	4.005	3.989	3.987	3.990	3.985	4.104	4.0
25	4.674	4.489	4.449	4.259	4.178	4.191	4.190	4.202	4.185	4.185	4.306	4.1
26	5.136	4.997	4.865	4.687	4.600	4.602	4.634	4.648	4.637	4.619	4.767	3.8
27	6.762	6.717	6.444	6.202	5.999	6.028	6.016	6.049	6.007	5.995	6.272	4.7

对当归 10 批样品的测定,确定共有指纹峰 24 个。通过比较在线紫外吸收光谱和加入对照品溶液的方法,确认 6 号峰为腺苷,17 号峰为阿魏酸。以戊巴比妥钠为参照物,计算 10 批样品共有峰的相对迁移时间和相对峰面积。

对川芎 10 批样品的测定,确定共有指纹峰 17 个。确认 4 号峰为腺苷,11 号峰为阿魏酸。以对氨基苯甲酸为参照物,计算 10 批样品共有峰的相对迁移

时间和相对峰面积。

对红花 10 批样品的供试液确定共有指纹峰 29 个。确认了 12 号峰为腺苷,16 号峰为芦丁,19 号峰为槲皮素。以利福平为参照物,计算 10 批样品共有峰的相对迁移时间和相对峰面积。

对口服液 10 批样品的测定,确定共有指纹峰 27 个。确认 13 号峰为腺苷,18 号峰为芦丁,27 号峰为阿魏酸。以 2 号峰为参照物计算 10 批样品共有峰

表 2 10 批心舒口服液指纹图谱的相对峰面积

Table 2 Relative peak area of fingerprint for ten batches of Xinshu Oral Liquid

峰	相对峰面积										RSD	
	120301	020315	020321	020330	020412	020419	020425	020428	020508	020516	均值	/%
1	0.125 4	0.151 7	0.119 1	0.153 8	0.105 0	0.133 7	0.172 2	0.141 7	0.118 6	0.135 4	0.135 7	14.7
2	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0
3	0.740 1	0.731 9	0.681 4	0.759 0	0.735 3	0.637 8	0.871 1	0.670 7	0.665 7	0.883 0	0.737 6	11.3
4	1.276	0.810 7	0.819 0	1.092	1.170	0.855 4	1.067	0.954 5	0.949 3	1.029	1.002	15.3
5	0.537 1	0.504 0	0.520 5	0.612 0	0.539 0	0.6521	0.645 5	0.692 9	0.563 8	0.552 9	0.582 0	11.0
6	1.089	0.936 2	0.739 4	0.922 5	0.899 8	0.944 1	0.916 0	0.928 5	0.848 0	0.901 9	0.912 5	9.5
7	1.706	1.547	1.660	1.417	1.431	1.691	1.553	1.610	1.635	1.612	1.586	6.3
8	1.286	1.120	1.068	0.888 0	0.955 6	1.158	1.059	1.001	0.875 4	0.843 3	1.025	13.7
9	2.139	1.764	2.255	2.023	2.289	1.982	1.901	2.203	2.412	2.194	2.116	9.3
10	1.739	1.284	1.686	1.372	1.550	1.508	1.416	1.550	1.442	1.436	1.498	9.3
11	0.634 8	0.454 7	0.730 1	0.527 7	0.682 5	0.576 4	0.447 6	0.472 8	0.492 3	0.598 7	0.561 8	17.6
12	1.249	1.186	1.314	1.396	1.340	1.458	0.971 7	0.740 4	1.344	1.007	1.201	18.9
13	2.356	2.612	1.961	2.062	2.390	2.154	2.102	1.984	2.079	2.192	2.189	9.4
14	1.689	1.591	1.598	1.822	1.940	1.864	1.317	2.039	1.312	1.317	1.649	16.4
15	1.582	1.243	1.389	1.127	1.183	1.462	1.164	1.303	1.494	1.153	1.310	12.4
16	2.009	2.028	1.618	1.911	1.323	1.736	1.519	1.413	1.448	1.434	1.644	15.9
17	3.058	2.855	3.352	3.149	3.187	3.219	2.960	3.295	3.153	3.161	3.139	4.7
18	2.595	2.205	2.484	2.274	2.178	2.510	2.194	2.232	2.381	2.269	2.332	6.4
19	3.675	3.064	3.581	3.431	3.780	3.562	3.689	3.630	3.802	3.409	3.562	6.1
20	2.529	1.634	1.793	1.588	1.571	1.538	1.721	2.177	1.723	1.798	1.807	17.3
21	2.411	2.210	3.542	2.540	2.477	2.851	2.222	3.005	1.996	2.750	2.600	17.4
22	3.432	2.224	2.572	3.567	2.548	3.544	2.820	3.208	2.452	2.721	2.909	16.9
23	3.258	2.303	2.962	2.805	3.405	3.575	3.185	3.000	3.105	3.254	3.085	11.5
24	4.414	2.699	3.449	3.932	3.458	3.304	3.806	4.368	3.752	3.474	3.693	13.7
25	1.545	1.324	1.493	1.621	1.034	1.653	1.512	1.599	1.486	1.357	1.462	12.6
26	4.313	3.375	4.003	4.056	4.316	4.628	4.129	4.440	3.989	3.959	4.121	8.3
27	2.612	2.657	2.427	2.846	2.426	3.169	2.458	2.634	2.958	2.628	2.681	9.1

的相对迁移时间和相对峰面积。

取口服液、单味药材的水煎液、各药材的阴性对照液分别进样测定。比较在线紫外光谱、迁移时间的方法，对单煎液与口服液、阴性对照液与口服液的指纹图谱中相关峰进行指认，确认各相关峰见表 3。

表 3 心舒口服液与单味药材指纹图中相关峰的指认

Table 3 Recognitive of correlative peak in fingerprints between Xinshu Oral Liquid and single herbs

心舒口服液	当归	川芎	红花	心舒口服液	当归	川芎	红花
1	1	1	—	15	—	—	10
2	2	2	—	16	—	—	—
3	3	—	—	17	12	17	—
4	—	—	2	18	—	—	17
5	4	4	—	19	—	—	18
6	—	5	—	20	—	20	—
7	—	—	3	21	15	—	—
8	6	—	—	22	16	—	—
9	—	—	4	23	18	—	—
10	—	—	5	24	—	—	22
11	—	9	—	25	19	—	—
12	—	—	—	26	24	23	—
13	8	10	8	27	25	28	—
14	9	—	—				

3 讨论

3.1 对于共有指纹峰的确定，有文献报道采用八强峰的方法。由于药材中的有效成分有时并非一些量

高的组分，可能是一些量很低而药理活性很强的物质，因此，以八强峰为参数有一定的适用范围。本实验根据 10 批样品指纹图谱的特征，确定了当归共有指纹峰 24 个。通过比较在线紫外吸收光谱和加入对照品溶液的方法，确认了 2 个指标成分峰阿魏酸、腺苷；其余指纹峰通过比较迁移时间和在线紫外光谱进行识别和匹配。在标准指纹图谱中，量较大的几个峰依次为 17、16、22、4、19、1、18 号峰。考察了运行 70 min 的电泳图发现，在 45 min 之后再无峰出现，故选择运行时间为 45 min。

3.2 本研究根据 10 批川芎样品指纹图谱的特征，确定了共有峰 17 个。通过比较在线紫外吸收光谱和加入对照品溶液的方法，确认了 2 个指标成分峰阿魏酸、腺苷；其余指纹峰通过比较迁移时间和在线紫外光谱进行识别和匹配。在标准指纹图谱中，量较大的几个峰依次为 1、11、12、15、4 号峰。考察运行 60 min 的电泳图发现，在 40 min 之后再无峰出现，故选择运行时间为 40 min。

3.3 10 批红花样品指纹图谱的特征，确定了共有指纹峰 29 个。通过比较在线紫外吸收光谱和加入对照品溶液的方法，确认了 3 个指标成分峰芦丁、槲皮素和腺苷；其余指纹峰通过比较迁移时间和在线紫

外光谱进行识别和匹配。在标准指纹图谱中,量较大的几个峰依次为18、25、26、19、22、20、8号峰。考察运行70 min的电泳图发现,在50 min之后再无峰出现,故选择运行时间为50 min。

3.4 为了寻找心舒口服液与其组成的各药材指纹图谱的相关性,按口服液的制剂工艺制成各药材的水煎液和阴性对照液,然后测定其指纹图谱。通过比较在线紫外光谱和迁移时间的方法,对口服液与各药材的水煎液、阴性对照液的指纹图谱中各指纹峰进行一一归属。除6、12、16、23号峰不能得到归属外,其余峰均能得到指认。口服液指纹谱中的指纹峰来自当归(14个峰),其次是川芎(10个峰),最后是红花(9个峰)。

References:

- [1] Chen Y, Cheng Z Y, Han F M, et al. Quantitative analysis of ferulic acid content in Danggui by high performance capillary electrophoresis [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 1999, 27 (12): 1424.
- [2] Guo T, Sun Y, Sui Y, et al. Determination of ferulic acid adenosine in *Angelica sinensis* by micellar electrokinetic capillary chromatography [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2003, 23 (5): 348.
- [3] Sun Y, Guo T, Sui Y, et al. Determination of adenosine, rutin and quercetin in *Carthamus tinctorius* by HPCE [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学报), 2003, 38 (4): 283.
- [4] Wang L X, Xiao H B, Liang X M, et al. Vectorial angle method for evaluating the similarity between two chromatographic fingerprints of Chinese herb. [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学报), 2002, 37 (9): 713-717.
- [5] Wang X H, An R, Zou Y, et al. Application of chromatograph-digitized fingerprint spectrum in identification of medicinal materials and qualitative control of Shuang-huanglian preparation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33 (2): 115-118.

流化床包衣法制备灯盏花素前体脂质体的研究

雷国峰, 邓英杰*, 张丽娜, 钟海军, 李 喆, 张 勇

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 提高灯盏花素口服生物利用度,考察流化床包衣法制备灯盏花素前体脂质体的可行性。方法 采用流化床包衣法制备灯盏花素前体脂质体;超滤-HPLC法测定灯盏花素前体脂质体的包封率,考察了载体、药脂比、进口温度、喷雾速率和喷雾风量对前体脂质体包封率的影响。结果 以山梨醇为载体,药脂比小于1:3的前体脂质体包封率较高,进口温度、喷雾速率和喷雾风量对包封率均有一定影响;在较优条件下制备的前体脂质体颗粒流动性较好,粒径分布较均匀;重建的灯盏花素脂质体平均粒径为98 nm,包封率为(63.1±2.8)% (n=3)。结论 流化床包衣法制备灯盏花素前体脂质体是可行的。

关键词:灯盏花素;前体脂质体;流化床;包封率

中图分类号:R283.6

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)06-0843-04

Preparation of breviscapine proliposome by fluidized bed coating method

LEI Guo-feng, DENG Ying-jie, ZHANG Li-na, ZHONG Hai-jun, LI Zhe, ZHANG Yong

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract; Objective To enhance the oral bioavailability of breviscapine and investigate the feasibility of preparing the proliposome of breviscapine by fluidized bed coating method. **Methods** The fluidized bed coating method was used to prepare breviscapine proliposome and ultrafiltration-HPLC was applied to determination of the encapsulation efficiency. The influence factors on encapsulation efficiency including carriers, drug-lipid weight ratio, inlet air temperature, spray rate, and spray air volume were investigated. **Results** When the carrier was sorbitol and the drug-lipid weight ratio was under 1:3, the encapsulation efficiency could be higher. Inlet air temperature, spray rate, and spray air volume had some effects on the encapsulation efficiency. By the method, the fluidity of the proliposome granules was well and the particle size distribution ratio of them was uniform; the mean particle size of liposomal formulation of breviscapine after rehydration was 98 nm, and the encapsulation efficiency was (63.1±2.8)% (n=3).

Conclusion It is feasible to prepare the breviscapine proliposome with fluidized bed coating method.

Key words: breviscapine; proliposome; fluidized bed; encapsulation efficiency