

到高含量; 2 个有效成分同时都是高的饮片与饮片的低色度差高度关联, 饮片的色度差可以有效地反映饮片内在质量。这一结果与相关分析结果完全一致。因而, 饮片的 ΔE 可以作为饮片质量评判标准的指标之一。

4.5 饮片色度差范围: 按麸炒泽泻最佳工艺炮制条件和盐制泽泻最佳工艺条件各炮制的 5 批炮制品, 按色泽信息获取方法项下操作获取各批饮片色泽基本信息, 按信息的处理项下方法计算每批炮制饮片的色泽统计信息。结果见表 3。

表 3 饮片色泽信息及有效成分含量统计结果

Table 3 Statistical result of processing pieces colour information and active ingredient

批次	ΔE	质量分数/%	
		泽泻醇 A-24 乙酸酯	泽泻醇 B-23 乙酸酯
麸炒	1 5 010	0 150 6	0 217 7
炒	2 2 230	0 157 1	0 252 1
泽	3 2 978	0 154 7	0 272 4
泻	4 6 058	0 150 7	0 252 6
	5 1 850	0 164 9	0 259 5
盐	1 2 926	0 108 7	0 153 7
制	2 2 130	0 108 4	0 152 7
泽	3 7 304	0 104 9	0 148 7
泻	4 7 825	0 103 7	0 137 5
	5 3 772	0 107 8	0 156 6

由最佳工艺炮制结果可知, 泽泻炮制饮片 ΔE 按“3.2.1 色泽信息获取方法”处理, 各批饮片平均 ΔE 均小于 8 NBS, 故拟定泽泻炮制饮片平均 ΔE 应小于 10 NBS 为合格。

5 讨论

测量固体表面的颜色, 在某些行业中是作为产品质量检测与控制的前提和手段, 如印刷、纺织、印染等行业, 色差值的大小直接影响着产品质量等级的评定, 以及客户对产品的认同程度。在中药饮片

的工艺质量控制和销售中, 同样以饮片外观色泽来判断其质量的好坏。现在印刷、纺织、印染等行业已采用测色仪来测定与标定产品色泽。而中药饮片外观色泽质量评价还停留在主观判断上。本实验结合中药饮片的特点, 首次引入色度定量评价方法, 并首次探索了外观色泽与内在质量之间的关系。

测色仪是测定与标定固体表面颜色的常用手段, 本实验也曾应用测色仪测定饮片表面颜色, 但未成功。原因是测色仪测定固体表面颜色时, 要求被测物表面必须平整, 测定时, 测色仪与被测物之间不能有缝隙。众所周知, 中药饮片形态各异, 不可能达到这一要求。所以本实验根据色度学原理, 用照相机来获取饮片表面的色泽信息, 再通过 Adobe Photoshop 9.0 软件将饮片色泽信息转化成国际公认的 CIELAB 色系数据。由色度学理论可知, CIE 标准色度系统是建立在人眼颜色视觉基础上, 以加法混色的方法, 用三原色的数量或比例来表示颜色的系统, 无论是 CIE XYZ 系统, 还是 CIELAB 系统都与任何设备无关。即无论在何种设备上, 具有相同数值的颜色外貌也是相同的^[6]。因此, 本实验所建立的饮片外观色泽信息获取和转化方法, 可真实的记录饮片的色泽和定量评价各饮片色泽的色度差。

参考文献:

- [1] 覃 洁. 中药饮片的质量与色、香、味、形[J]. 中草药, 2004, 35(7): 附 12
- [2] 荆其诚, 焦书兰, 喻柏林, 等. 色度学[M]. 北京: 科学出版社, 1979
- [3] 赵秀萍. CIELAB 色空间及应用[J]. 印刷质量与标准化, 2003, 11(5): 11-13
- [4] 郑元林, 刘士伟. 最新色差公式: CIEDE2000[J]. 印刷质量与标准化, 2004, 12(7): 34-37
- [5] 汤顺青. 色度学[M]. 北京: 北京理工大学出版社, 1990
- [6] 武 兵. CIELAB 色空间中印刷中的应用[J]. 印刷质量与标准化, 2003, 11(5): 14-18

丹参酮 II_A 自微乳化给药系统的研究

熊 阳¹, 张 悦²

(1 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2 富曼实(上海)商贸有限公司, 上海 200233)

摘 要: 目的 优选丹参酮 II_A 自微乳化给药系统(丹参酮 II_A-SMEDDS)的处方, 并对其进行初步的质量评价。方法 以伪三元相图为指导考察药物与不同乳化剂、油相形成乳剂的能力和区域, 绘制不同处方组成的相图, 在此基

①收稿日期: 2009-10-12

基金项目: 浙江省教育厅青年教师资助计划; 浙江中医药大学资助项目(17105012)

作者简介: 熊 阳(1979—), 女, 湖南益阳人, 博士, 副教授。研究方向为中药新剂型与新型给药系统。

Tel: (0571)86613524 E-mail: xyxnb@126.com

基础上优化处方组成,并对优化处方进行了自乳化时间、乳滴形态、粒径分布、 ζ 电位、稳定性等方面的质量评价。结果 确定丹参酮 II_A-SMEDDS 的处方组成: 油酸乙酯 Labrasol PEG 400= 10% : 45% : 45%, 载药量 2.25 mg/g。丹参酮 II_A-SMEDDS 在 0.1 mol/L 的稀盐酸溶液中自微乳化时间 < 1 min, 粒径较小呈正态分布[平均粒径为 (84.9 ± 2.1) nm, $n=3$], 形态较圆整, 稳定性良好, 3 批制剂的平均 ζ 电位为 (-24.0 ± 1.15) mV ($n=3$)。结论 制备的丹参酮 II_A-SMEDDS 具备良好的自乳化性能, 有望进一步制备质量稳定的丹参酮 II_A 自微乳化制剂。

关键词: 自微乳化给药系统; 丹参酮 II_A; 伪三元相图; 质量评价

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)04-0559-06

Preparation and evaluation of self microemulsifying drug delivery systems containing tanshinone II_A

XIONG Yang¹, ZHANG Yue²

(1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2. FMC (Shanghai)

Commercial Enterprise, Shanghai 200233, China)

Abstract: Objective To optimize the formulation of self microemulsifying drug delivery systems containing tanshinone II_A (tanshinone II_A-SMEDDS) and assess the quality of tanshinone II_A-SMEDDS.

Methods Pseudoternary phase diagrams were used to choose the oil, emulsifier, cosurfactant, and their proportion in the formulation on the basis of the ability to form emulsions and regions. Then the self-emulsifying time, droplet and morphology, size distribution, ζ -potential, stability, and other aspects of the quality were evaluated.

Results The formulation of tanshinone II_A-SMEDDS was as follows: ethyl oleate-Labrasol-PEG 400= 10% : 45% : 45%, drug loading ratio was 2.25 mg/g. The self-microemulsifying time of tanshinone II_A-SMEDDS in 0.1 mol/L hydrochloric acid solution was less than 1 min, the emulsion drops were spherical shape with average particle size of (84.9 ± 2.1) nm and the average ζ -potential (-24.0 ± 1.15) mV ($n=3$). So tanshinone II_A-SMEDDS was stable.

Conclusion In this paper, the tanshinone II_A-SMEDDS has a good self-emulsifying performance. It is expected to further stabilize the preparation of tanshinone II_A self-microemulsifying agents.

Key words: self microemulsifying drug delivery system (SMEDDS); tanshinone II_A; pseudoternary phase diagrams; quality assessment

丹参是传统的活血化瘀中药之一, 是临床上治疗冠心病、心绞痛、缺血性中风等疾病的常用药物, 有长期的临床应用基础^[1]。丹参中有效成分包括脂溶性和水溶性成分, 其中脂溶性成分以丹参酮 II_A 为主, 是丹参能活血化瘀的主要物质基础, 具有改善冠状动脉循环, 减轻缺氧引起的心肌损伤, 改善心肌收缩力, 抑制 ADP 诱导血小板凝集、抑制血小板 TXA₂ 的合成与释放缩血管物质及促进纤维蛋白降解等作用。丹参酮 II_A 相对分子质量为 294.33, 为水难溶性药物, 肠道吸收差, 临床起效慢, 口服生物利用度较低^[2]。本实验主要针对丹参酮 II_A 的化学性质, 拟应用自微乳化药物传递系统 (self microemulsifying drug delivery system, SMEDDS), 以解决其使用不便、吸收困难的问题。SMEDDS 是包含油相、乳化剂和助乳化剂的固体或液体剂型, 口服后遇体液可以在胃肠道的轻微蠕动下自发形成微乳^[3]。该体系最大优点是粒径小 (≤ 100 nm), 溶液

澄清透明、药物增溶量大^[4], 且具各向同性, SMEDDS 在体内具备微乳的一切特性, 体外具有更好的物理和化学稳定性, 且体积小, 避免了包装、运输、贮藏、携带、使用方面的不足。SMEDDS 是提高弱水性/脂溶性药物生物利用度很有前途的浓缩型微乳系统, 在国内外已引起了人们的广泛关注^[4-6]。本实验拟对丹参酮 II_A-SMEDDS 的处方进行研究, 优选出处方组成, 并对优选处方进行初步的质量评价, 为进一步研究高生物利用度的自微乳化制剂奠定基础。

1 仪器与试剂

Zetasizer Nano S 型粒度测定仪 (英国 Malvern 公司); Jeol 2010 型透射电镜 (日本电子公司); HJ-2A 型磁力搅拌器 (江苏金坛市科析仪器有限公司); Zetasizer Nano Z 型 Zeta 电位测定仪 (英国 Malvern 公司); Agilent 8453 紫外可见光谱仪 (美国 Agilent 科技有限公司); METTLER TOLEDO G135 电子

天平(德国梅特勒公司); TGL—16C 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); DK—S22 型电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司)。

丹参酮 II_A (陕西昂盛生物医药科技有限公司, 质量分数 ≥95%); 丹参酮 II_A 对照品(中国药品生物制品检定所); 大豆油(soybean oil)、中链脂肪酸甘油三酯(MCT, 铁岭北亚药用油有限公司); 聚乙二醇-8-甘油辛酸/癩酸酯(Labrasol, 法国佳法赛公司); 油酸乙酯(ethyl oleate, 北京长城化学试剂厂); 辛酸甘油三酯(trioctanoin, 上海建鸿实业有限公司); 肉豆蔻酸异丙酯(IPM, 浙江建德市千岛精细化工实业有限公司); 聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL, 南京威尔化工有限公司); 聚山梨酯 80(Tween 80, 上海申宇医药化工有限公司); 聚乙二醇 400(PEG-400, 进口分装); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丹参酮 II_A 的紫外测定方法建立^[7]

2.1.1 对照品溶液制备及线性范围考察: 精密称取丹参酮 II_A 对照品 1.21 mg, 加甲醇定容至 25.0 mL, 得对照品贮备液。精密吸取对照品贮备液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mL, 加甲醇定容至 5.0 mL。于 270 nm 测定其紫外吸光度。以质量浓度为横坐标, 吸光度为纵坐标, 绘制标准曲线。结果其线性回归方程为 $Y = 0.0788X - 0.0093$, $r = 0.9996$, 说明丹参酮 II_A 在 1.936~11.62 μg/mL 线性关系良好。

2.1.2 精密度试验: 取 5.808 μg/mL 丹参酮 II_A 对照品溶液, 重复测定 6 次, 记录其紫外吸光度, 结果 RSD 为 0.78%, 说明仪器精密度良好。

2.1.3 稳定性试验: 取同一供试品溶液, 避光室温保存, 分别于 0、0.5、1、2、3、4、6 h 进行紫外测定, 结果丹参酮 II_A 的吸光度测定值的 RSD 为 2.11%, 说明供试品溶液在 6 h 内基本稳定。

2.2 丹参酮 II_A 在各辅料中溶解度测定: 称取丹参酮 II_A 适量, 加入适量的油相、乳化剂或助乳化剂中, 置于 10 mL 离心管中, 于 37 ℃ 恒温避光振荡 24 h 使之达到平衡, 并使之始终保持过饱和状态。振摇完毕后, 取适量于 15 000 r/min 离心 15 min, 取上清液约 0.2 g, 置于 10 mL 量瓶中, 加入甲醇定容。根据各样品吸光度再进行适量稀释, 以相应质量浓度不含药物的油相、乳化剂或助乳化剂为空白对照, 于 270 nm 波长处测定各样品中丹参酮 II_A 的量, 并根据当天的标准曲线计算溶解度。结果见表 1。

由表 1 可知, 丹参酮 II_A 在油酸乙酯、Labrasol、无水乙醇、甘油、丙二醇、PEG400 中溶解度比较大。

表 1 丹参酮 II_A 在各辅料中的溶解度

Table 1 Solubility of tanshinone II_A in different excipient

溶 剂	溶解度/ (mg · g ⁻¹)	溶 剂	溶解度/ (mg · g ⁻¹)
medium chain oil	0.097	聚山梨酯 80	0.774
油酸乙酯	0.967	Labrasol	1.394
大豆油	0.197	乙醇	1.368
IPM	0.098	甘油	2.520
acid glyceride	0.232	丙二醇	1.333
EL 35	0.630	PEG 400	2.853

作为 SMEDDS 的油相, 要求能以较少的用量溶解处方量的药物, 并在低温贮藏的条件下不会有药物析出, 同时遇水后容易被处方中的乳化剂乳化。由于油对成乳影响不大, 其主要作用是溶解药物, 因此选择对丹参酮 II_A 溶解度最大的油酸乙酯作为油相。乳化剂的选择与用量是制备 SMEDDS 的重要因素之一, 通常认为乳化剂的 HLB 值在 12~15 时有较好的乳化效果^[8], 而且处方中乳化剂的量为 30%~60%^[9]。高 HLB 值的表面活性剂亲水性强, 可促进水包油乳滴的形成和乳滴在水环境中扩散。本实验选择 Labrasol 作为乳化剂, 其 HLB=14^[10]。

2.3 伪三元相图的绘制

2.3.1 空白伪三元相图筛选处方组成: 选取对丹参酮 II_A 溶解度较大的油酸乙酯为油相; Labrasol 为乳化剂; 无水乙醇、丙二醇、甘油、PEG 400 为助乳化剂, 初步确定乳化剂与助乳化剂的比例($K_m = S/CoS$)为 1:1, 分别称取油酸乙酯与 S/CoS 约为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1, 总量各为 1 g, 配制一系列的油相, 涡旋混合均匀后, 加入到 50 mL 蒸馏水中(37 ℃), 用磁力搅拌器温和搅拌。根据所得乳剂的外观及粒径, 采用 Origin 7.5 软件绘制空白伪三元相图的乳化区域(图 1: 浅灰色为乳区和亚微乳区, 黑色为微乳区), 并根据微乳区域大小进行助乳化剂的初步筛选。由图 1 可知, 以 PEG400 为助乳化剂, 所得的微乳区域较大。另外, 由表 1 可以看出, 丹参酮 II_A 在聚乙二醇 400 中溶解度较大, 因此确定助乳化剂为 PEG 400。

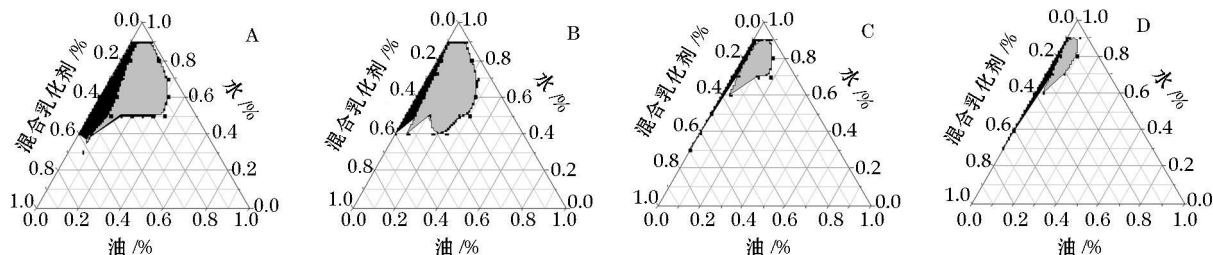
优选出助乳化剂后, 再优选乳化剂与助乳化剂的 K_m 。固定 K_m 为 2:1、1:1、1:2, 分别称取油酸乙酯与 S/CoS 约为 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1, 总量各为 1 g, 分别配制系列油相, 涡旋混合均匀后, 加入到 50 mL 蒸馏水中(37 ℃), 用磁力搅拌器温和搅拌。绘制伪三元相图, 根据相图微乳区域大小确定 K_m (图 2: 浅灰色为乳区和亚微乳区, 黑色为微乳区)。其中油酸乙酯-Labrasol-PEG400($K_m = 1:1$)体系所形成的微乳区

面积较大, 所成微乳区边界较为圆整, 故选用该体系作为丹参酮 II_A-SMEDDS 的空白处方组成。

2.3.2 含药伪三元相图绘制: 根据 2.3.1 中筛选出来的空白处方, 在混合乳化剂中加入丹参酮 II_A (混

合乳化剂中药物浓度为 2.5 mg/g), 绘制含药物的伪三元相图, 见图 3。可见, 当空白处方中加入药物后, 对微乳的形成区域未见明显影响。

2.4 丹参酮 II_A-SMEDDS 的制备: 根据 2.3.2 中



A-Labrasol: PEG400 B-Labrasol: 甘油 G-Labrasol: 丙二醇 D-Labrasol: 无水乙醇
A-Labrasol: PEG400 B-Labrasol: glycerol G-Labrasol: propylene glycol D-Labrasol: ethanol

图 1 不同助乳化剂对伪三元相图的影响

Fig. 1 Effect of different emulsifiers on pseudoternary phase diagram

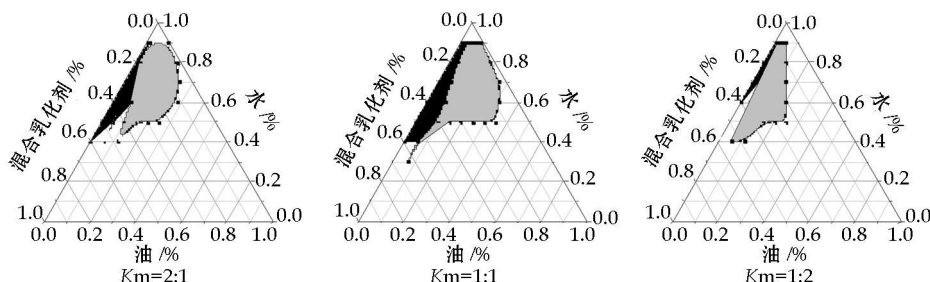
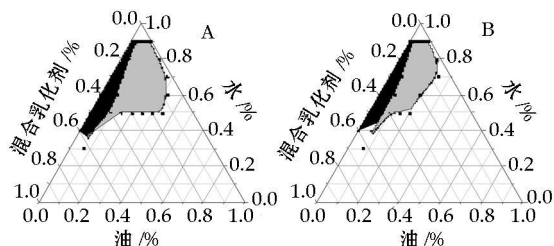


图 2 不同 Km 值对空白伪三元相图的影响

Fig. 2 Effects of different Km values on blank pseudoternary phase diagrams



A-空白伪三元相图 B-含药伪三元相图

A- blank pseudoternary phase diagram

B-pseudoternary phase diagram with tanshinone II_A

图 3 空白与含药伪三元相图比较

Fig. 3 Comparison between blank pseudoternary phase diagram and that with tanshinone II_A

伪三元相图的结果, 确定丹参酮 II_A-SMEDDS 的处方组成为: 油酸乙酯-Labrasol-PEG 400 比例为 10% : 45% : 45%, 丹参酮 II_A 质量浓度为 2.25 mg/g。具体操作为: 精密称取处方量的药物溶于混合乳化剂后(丹参酮 II_A 在混合乳化剂中质量浓度为 2.5 mg/g), 加入相应比例的油酸乙酯, 混合均匀, 在 37 °C 磁力搅拌至形成透明均一的溶液, 终质量浓度约为 2.25 mg/g, 室温避光放置。制备 3 批, 对其进行后续质量的初步评价。

2.5 丹参酮 II_A-SMEDDS 的质量评价

2.5.1 自微乳化速率的评价: 自微乳化速率是衡量自微乳化系统乳化效率的重要指标, 本实验采用目测法^[11]分别测定了优选处方的自乳化时间。取 300 μL 丹参酮 II_A-SMEDDS 分别滴入 20 mL 蒸馏水和 0.1 mol/L 盐酸中, 磁力搅拌器温和搅拌, 目测记录自乳化时间, 平行 3 份。结果该处方在蒸馏水和 0.1 mol/L 盐酸中的乳化时间分别为 (18.73 ± 0.97)、(17.65 ± 0.81) s。

2.5.2 乳化后形成乳剂的粒径测定: 粒径及其分布是乳剂的最重要特性之一。本实验采用 0.1 mol/L 盐酸作为分散介质, 考察所形成乳滴的粒径大小, 结果其平均粒径为 (84.9 ± 2.1) nm (n = 3)。见图 4。

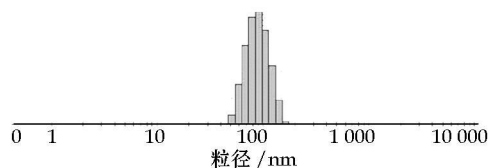


图 4 丹参酮 II_A-SMEDDS 在盐酸稀释液中的粒径分布
Fig. 4 Particle size distribution of tanshinone II_A-SMEDDS diluted by hydrochloric acid solution

2.5.3 ζ -电位考察: 将丹参酮 II_A-SMEDDS 用 0.1 mol/L HCl 稀释成 5 倍, 测定稀释后微乳的 ζ -电位, 结果 3 批制剂的平均 ζ -电位为 $(-24.0 \pm 1.15) \text{ mV}$ ($n=3$), 见图 5。说明稀释后的微乳相对比较稳定。

2.5.4 透射电镜观察乳滴形态: 采用磷钨酸负染法, 通过透射电镜观察丹参酮 II_A-SMEDDS 稀释后形成的微乳形态。结果表明, 丹参酮 II_A-SMEDDS 经稀释后能够形成大小较均一的球形乳滴, 其形态见图 6。

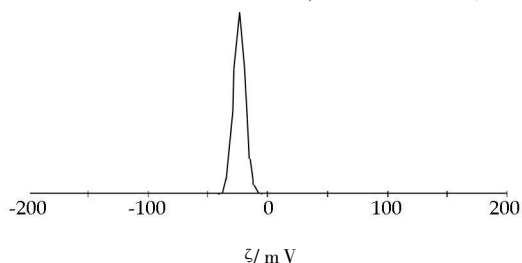


图 5 丹参酮 II_A-SMEDDS 稀释后微乳的 ζ -电位

Fig 5 ζ -Potential of tanshinone II_A-SMEDDS after diluted

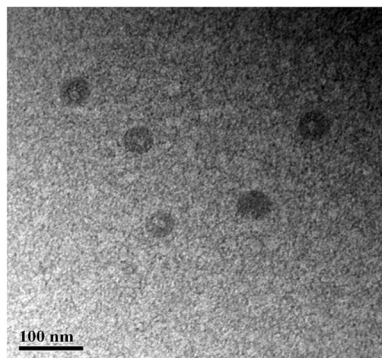


图 6 丹参酮 II_A-SMEDDS 稀释后微乳的透射电镜照片

Fig 6 TEM Photo of tanshinone II_A-SMEDDS after diluted

2.5.5 稳定性考察: 本实验采用 3 种方法考察了自制丹参酮 II_A-SMEDDS 的稳定性。

高速离心法: 将 1.0 g 丹参酮 II_A-SMEDDS 滴入 50 mL、37.0 °C 的 0.1 mol/L 盐酸中, 50 r/min 温和搅拌 5 min, 取 10 mL 以 4 000 r/min 转速高速离心 15 min, 观察乳剂是否分层。结果未见乳剂分层。

粒径测定法: 取丹参酮 II_A-SMEDDS (300 μL) 置小烧杯中, 37 °C 下用 0.1 mol/L 盐酸 (20 mL) 稀释, 轻轻振荡形成均一、透明的淡蓝色微乳。采用粒度测定仪测定 0 h 和 24 h 微乳的粒径大小, 评价乳剂的稳定性 ($n=3$)。结果表明, 丹参酮 II_A-SMEDDS 稀释后在 24 h 之内粒径无明显变化, 0 h 和 24 h 的粒径分别为: (84.1 ± 2.3) 、 $(91.9 \pm 3.8) \text{ nm}$, 预测丹参酮 II_A-SMEDDS 在胃内经胃液稀释后稳定性较为良好。

药物测定法: 取丹参酮 II_A-SMEDDS 0.5 g 加入到 2 mL 的 0.1 mol/L 盐酸中轻轻摇匀 1 min 形

成微乳, 取 2 mL 微乳溶液 4 000 r/min 下离心 5 min 后取上清液 0.1 mL, 加入 10.0 mL 甲醇破乳, 混合均匀后, 测定质量浓度 C_{0h} ; 放置 6 h 后同法测得质量浓度 C_{6h} , 计算 C_{6h}/C_{0h} ($n=3$)。结果表明, 丹参酮 II_A-SMEDDS 在 6 h 药物无明显变化, 3 批样品的 C_{6h}/C_{0h} 均小于 5%。说明稳定性较好。

3 讨论

目前, 文献报道的大多数 SMEDDS 中加入了助乳化剂, 常用的助乳化剂是乙醇及中等链长的醇类如乙二醇、丙二醇、甘油、正丁醇等, 它的加入可以辅助乳化剂降低油-水界面张力, 降低界面膜的刚性, 调节乳化剂的 HLB 值, 使乳化剂分子容易吸附在油-水界面上。助乳化剂主要不是取其溶解作用, 而是在于使乳剂的界面层软化, 使张力变小, 因此针对不同的助乳化剂的乳化效果进行了比较。结果发现, 含有不同羟基的助乳化剂, 随着羟基的增加, 成乳的效果越好。这可能是由于带羟基的助乳化剂具有和水以及 Labrasol 形成氢键的能力, 助乳化剂分子中的羟基可与 Labrasol 中酯基以氢键的形式结合, 又以氢键的形式与水分子结合, 使乳化剂周围形成一个较大的亲水基团, 更容易吸附在油-水界面上, 界面张力变低。因此出现了助乳化剂中羟基越多、助乳化的效果越好的结果。

微乳的处方中乳化剂和助乳化剂的比例 (K_m 值) 影响成乳效果。本实验中当 K_m 为 1:2 时, 表面活性剂用量较少, 乳化能力较弱, 微乳区很小; 随 K_m 增大, 微乳区先增大后缩小; 这可能与表面活性剂与助表面活性剂的最佳质量比有关; 助表面活性剂正好完全镶嵌到表面活性剂中, 如表面活性剂的量继续增加, 助表面活性剂的量则相对减少, 无法实现最佳乳化效果^[12]。

由于丹参酮 II_A 为菲醌类衍生物, 在溶液中对光极敏感, 会发生光化反应, 生成多种产物, 因此, 整个过程均应避光。

目前还没有评价自微乳化制剂稳定性的完善方法。从原则上讲, 评价乳剂稳定性的方法, 就是采用人为的应力条件 (加速实验) 或测定某些与稳定性有关的参数, 用来推断其稳定性^[13]。本实验通过高速离心、粒径测定、药物含量测定对自制丹参酮 II_A-SMEDDS 进行了稳定性初步考察, 但其长期稳定性考察有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 陈磊, 陆茵, 郑仕中. 丹参药理活性成分的整合效应[J]. 中草药, 2009, 40(3): 476-479
- [2] 陈新谦, 金有豫. 新编临床药理学[M]. 北京: 人民卫生出版

- 社, 1998
- [3] Gershanik T, Benita S. Self dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs [J]. *Eur J Pharm Bio*, 2000, 50(2): 179
- [4] 张晓峰, 韦 玮, 陆峰然, 等. 自微乳化释药系统(SMEDDS)的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(5): 261-264
- [5] 徐月红, 陈可奇, 杨 蕾. 丹参酮Ⅱ_A 自微乳释药系统的制备和性质研究[J]. *中草药*, 2008, 39(12): 686
- [6] 杨小军, 魏希颖, 徐慧嫻. 丹参酮自乳化学药物传递系统的初步研究[J]. *中草药*, 2009, 40(9): 1395
- [7] 田宏哲, 王耀伟. 安神补心丸中丹参酮Ⅱ_A 含量测定[J]. *黑龙江医药*, 1999, 12(2): 75-76
- [8] Kawakami K, Yoshikawa T, Moroto Y, *et al*. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs. Prescription design [J]. *J Control Release*, 2002, 81(1-2): 65-74
- [9] 李 莉, 王中彦, 莫凤奎. 自乳化学药物传递系统的研究概况[J]. *中国药业*, 2005, 14(2): 25-26
- [10] Hu Z P, Prasad Y Ra, Tawa R, *et al*. Diethyl ether fraction of Labrasol having a stronger absorption enhancing effect on gentamicin than Labrasol itself [J]. *Int J Pharm*, 2002, 234(1/2): 223-235
- [11] Strickley R G. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(2): 201-230
- [12] 王高森, 侯世祥, 毛声俊, 等. 丹参酮Ⅱ_A 微乳的制备与质量评价[J]. *华西药学杂志*, 2007, 22(3): 279-282
- [13] 陆 彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998

藁本内酯脂质体制备工艺的研究

李志浩, 李 鹏, 朱雪松*, 郑 芳

(鄖阳医学院附属东风医院 药剂部, 湖北 十堰 442008)

摘要:目的 研究藁本内酯脂质体最佳制备工艺及处方。方法 采用乙醇注入法制备藁本内酯脂质体, 以包封率为评价指标, 采用正交设计优化处方和制备工艺, 高效液相色谱法测定其包封率。结果 最佳工艺处方为: 藁本内酯与卵磷脂的比例为 1: 10, 卵磷脂与胆固醇的质量比为 2: 1, PBS 缓冲溶液 pH 为 7.5, 制备温度为 35℃。结论 经优化得到的藁本内酯脂质体处方合理, 工艺可行。

关键词: 藁本内酯; 脂质体; 制备工艺

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)04-0564-05

Research on preparation technology of ligustilide liposomes

LI Zhihao, LI Peng, ZHU Xuesong, ZHENG Fang

(Department of Pharmacy, Dongfeng General Hospital Affiliated to Yanyang Medical College, Shiyan 442008, China)

Abstract: Objective To optimize the prescription and preparation technology of ligustilide liposomes.

Methods Ligustilide liposomes were prepared by ethanol injection method. The encapsulation efficiency was taken as inspection target and the preparation of liposomes was optimized by orthogonal design. HPLC was used to measure the encapsulation efficiency. **Results** The best prescription was ligustilide:lecithin (1:10), lecithin:cholesterol (2:1), the water phosphate buffer solution (pH 7.5), the hydration temperature was 35℃. **Conclusion** The optimized formulation of ligustilide is reasonable in prescription and practicable in technology.

Key words: ligustilide; liposomes; preparation technology

川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎, 具有补血、活血、止痛、润肠之功效。现代药理学研究表明, 川芎挥发油能够扩张血管, 改善微循环, 增加血流量, 在预防和治疗脑梗死的脑缺血方面疗效显著高于低分子右旋糖

酐^[1,2]。藁本内酯(ligustilide)是川芎挥发油中最主要的有效成分, 研究发现藁本内酯对局部永久性脑缺血损伤的大鼠有神经保护作用, 可以抑制钙离子内流和释放, 从而诱导血管舒张, 并能够抑制血管平滑肌细胞增殖, 从而预防和减轻动脉粥样硬化, 是预

①收稿日期: 2009-08-11

作者简介: 李志浩(1979—), 男, 湖北武汉人, 主管药师, 硕士, 研究方向为中药材及其制剂质量控制的研究。

Tel: (0719)8272348 E-mail: lizhihaojack@126.com

* 通讯作者 朱雪松 Tel: (0719)8272347 E-mail: dfpharmacy@163.com