

• 药剂与工艺 •

pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸的制备及体外释药研究

叶晓莉¹, 王选深², 王彬辉¹, 魏颖慧¹, 冯 健¹, 包 强¹, 李范珠^{1*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

2. 大连医科大学附属第二医院 药剂科, 辽宁 大连 116027

摘要: **目的** 制备 pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸并对影响其体外释药的包衣处方因素进行研究。**方法** 采用离心造粒包衣机以粉末层积法制备载药微丸, 并通过依次包衣时滞内层(Eudragit RL 30D)和 pH 依赖外层(Eudragit FS 30D)制备 pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸; 以体外释放度为评价指标, 采用相似因子(f_2)法统计分析释药曲线, 考察影响大黄素微丸体外释药的处方因素。**结果** 最佳时滞层包衣液处方为: Eudragit RL 30D 增重 5%, HPMC 用量 60%, 滑石粉用量 50%, 柠檬酸三乙酯用量 15%; 最佳 pH 依赖层包衣液处方为: Eudragit FS 30D 增重 4.6%, 滑石粉用量 50%, 柠檬酸三乙酯用量 5%。体外释放度实验表明, pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸在人工胃液中 2 h 和人工肠液中 3 h 的累积释药率小于 10%, 人工结肠液 7 h 内基本释放完全, 具有明显的结肠定位释药特性。**结论** 通过调整时滞层及 pH 依赖层包衣厚度可以制备 pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸。

关键词: 大黄素; pH 依赖-时滞型; 结肠定位给药; 微丸; 体外释药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)10-1956-07

Preparation and *in vitro* release evaluation of pH-based and time-lag type pellets of emodin for colon-specific drug deliveryYE Xiao-li¹, WANG Xuan-shen², WANG Bin-hui¹, WEI Ying-hui¹, FENG Jian¹, BAO Qiang¹, LI Fan-zhu¹

1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China

Abstract: **Objective** To prepare pH-based and time-lag type pellets of emodin for colon-specific drug delivery and to investigate the prescription factor of pellets release behavior *in vitro*. **Methods** The centrifugal granulation and powder layering techniques were applied to preparing the emodin-loaded pellets. Then pH-based and time-lag type pellets for colon-specific delivery were obtained, with Eudragit RL 30D as inner time-lag layer and Eudragit FS 30D as outer pH-dependent layer, respectively. The release curves were analyzed by simulating factor (f_2) and *in vitro* emodin release behaviors of coated pellets were investigated. **Results** The optimum coating liquid formulation of time-lag layer was 5% weight gains of Eudragit RL 30D, 60% pore-forming agent amount of HPMC, 50% anti-plastering aid amount of talcum, and 15% plasticizer amount of triethy citrate (TEC). The optimum coating liquid formulation of pH-dependent layer was 4.6% weight gains of Eudragit FS 30D, 50% anti-plastering aid amount of talcum, and 5% plasticizer amount of TEC. The results of *in vitro* release showed that the accumulated release rates of the pH-based and time-lag type pellets of emodin for colon-specific drug delivery were less than 10% in the artificial succus gastricus and intestinal juice, and complete release within 7 h was observed in the artificial colic juice, which indicated the obvious features of colon-specific delivery. **Conclusion** The pH-based and time-lag type pellets of emodin for colon-specific drug delivery are prepared using time-lag and pH-dependent layers by changing their coating levels.

Key words: emodin; pH-based and time-lag type; colon-specific drug delivery; pellets; *in vitro* release

收稿日期: 2011-05-13

基金项目: 浙江省自然科学基金杰出青年团队项目 (R207722); 浙江中医药管理局重点项目 (2007ZA001); 浙江省大学生科技成果推广项目 (67401327)

作者简介: 叶晓莉 (1986—), 女, 浙江省杭州市人, 在读硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术研究。

Tel: (0571)86613726 13486175756 E-mail: 176056953@qq.com

*通讯作者 李范珠 Tel: (0571)86633030 Fax: (0571)86613607 E-mail: lifanzhu@zjtcn.net

大黄素(emodin)是从蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 或掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 中提取的蒽醌类有效成分,能有效抑制血管内皮生长因子受体酪氨酸激活酶,从而抑制人结肠癌 HT-29 细胞,可治疗结肠癌,现已广泛用于临床^[1-3]。然而大黄素体内消除半衰期短,未能到达结肠部位就被吸收代谢,在一定程度上阻碍了其治疗结肠部位疾病。口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)是一种可避免药物口服后在胃、十二指肠、空肠和回肠前端释放,到达回盲部位再释药,从而发挥局部或全身治疗作用的一种新型释药系统^[4-6]。微丸作为多单元剂型,具有受生理因素影响小、胃肠道分布广、与结肠黏膜接触面积大、停留时间长等优点,是 OCDDS 的优良剂型^[7]。

将大黄素制成口服结肠定位释药微丸,可显著提高病变部位的药物浓度,减少用药剂量,提高疗效,降低不良反应。目前结肠定位释药系统的设计主要基于4种机制,即 pH 依赖型、时间依赖型、酶控型及压力触控型^[8-9],但单纯利用1种机制由于受到胃排空时间、胃肠道 pH 变化等因素的影响,往往难以达到满意的结肠定位效果^[10-11]。本实验综合运用时滞效应和 pH 依赖效应设计大黄素口服结肠定位微丸,以实现良好的结肠定位效果。采用离心造粒包衣技术制备了大黄素结肠定位微丸,并以体外释放度为评价指标,对影响释药的包衣处方因素进行了考察。

1 仪器与材料

LLB—400 型离心流动型包衣造粒机(成都永泰制药化工机械厂),ZRS—6G 智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司),Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),FJ—200 高速分散均质机(上海标本模型厂);CJY—300 脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器厂);试验标准筛(浙江上虞市华康化验仪器厂)。

大黄素(批号 LX-090320-5,质量分数为 95%,成都农兴生物科技有限公司),大黄素对照品(批号 110756-2004110,中国药品生物制品检定所),Eudragit RL 30D(批号 G100316056)和 Eudragit FS 30D(批号 G090365030,德国 Rohm 公司);微晶纤维素空白丸芯(自制,批号 20091024);羟丙基甲基纤维素(HPMC,5、15、50 cps,上海 Colorcon 公司);滑石粉(1 250 目,批号 0902005,上海昌

为医药辅料技术有限公司);柠檬酸三乙酯(TEC,批号 aky-090330,德国 Warck 公司);聚山梨酯 80(P-80,批号 20080704,成都市科龙化工试剂厂);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 大黄素 HPLC 分析方法建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液(83:17),体积流量 1.0 mL/min,检测波长 254 nm,柱温 25 ℃,进样量 10 μL。

2.1.2 专属性 按“2.1.1”色谱条件,样品与大黄素对照品在相应位置上有相似的吸收峰,而空白对照则无,表明杂质对测定无干扰。色谱图见图 1。

2.1.3 线性关系考察 精密称取大黄素对照品 3 份,分别置 100 mL 量瓶中,分别加含 1.5% P-80 的 pH 1.2 HCl 溶液、pH 6.8 磷酸缓冲液(PBS)及 pH 7.4 PBS 适量,超声溶解,定容至刻度,摇匀,作为储备液。精密移取储备液 0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 mL 置 10 mL 量瓶中,分别加含 1.5% P-80 的 pH 1.2 HCl 溶液、pH 6.8 及 pH 7.4 PBS 定容至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过。取续滤液按“2.1.1”项下色谱条件测定,以峰面积(Y)为纵坐标,质量浓度(X)为横坐标进行线性回归,得回归方程分别为 pH 1.2 HCl 溶液: $Y=33.657+36.626 X$ ($r=0.999 5$)、pH 6.8 PBS: $Y=9.007+25.428 X$ ($r=0.999 9$)、pH 7.4 PBS: $Y=0.199+33.030 X$ ($r=0.999 9$);结果表明 pH 1.2 HCl 溶液、pH 6.8 PBS、pH 7.4 PBS 分别在 1.00~60.00、1.02~61.20、1.01~60.60 μg/mL 线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 精密称取大黄素对照品适量,分别加入含 1.5% P-80 的 pH 1.2 HCl 溶液、pH 6.8 及 pH 7.4 PBS,制备高、中、低 3 种质量浓度(pH 1.2 HCl 60.00、10.00、1.00 μg/mL; pH 6.8 PBS 61.20、10.20、1.02 μg/mL; pH 7.4 PBS 60.60、10.10、1.01 μg/mL)对照品溶液,分别进样 10 μL,考察日内和日间精密度。结果表明日内精密度($n=5$)分别为 pH 1.2 HCl 1.57%、1.64%、1.23%; pH 6.8 PBS 1.41%、2.01%、1.76%; pH 7.4 PBS 1.95%、1.75%、1.59%。日间精密度($n=5$)分别为 pH 1.2 HCl 2.01%、1.91%、1.87%; pH 6.8 PBS 2.11%、1.81%、1.76%; pH 7.4 PBS 2.24%、1.85%、1.68%。

2.1.5 方法回收率 精密称取大黄素对照品适量,分别加入含 1.5% P-80 的 pH 1.2 HCl、pH 6.8 及 pH

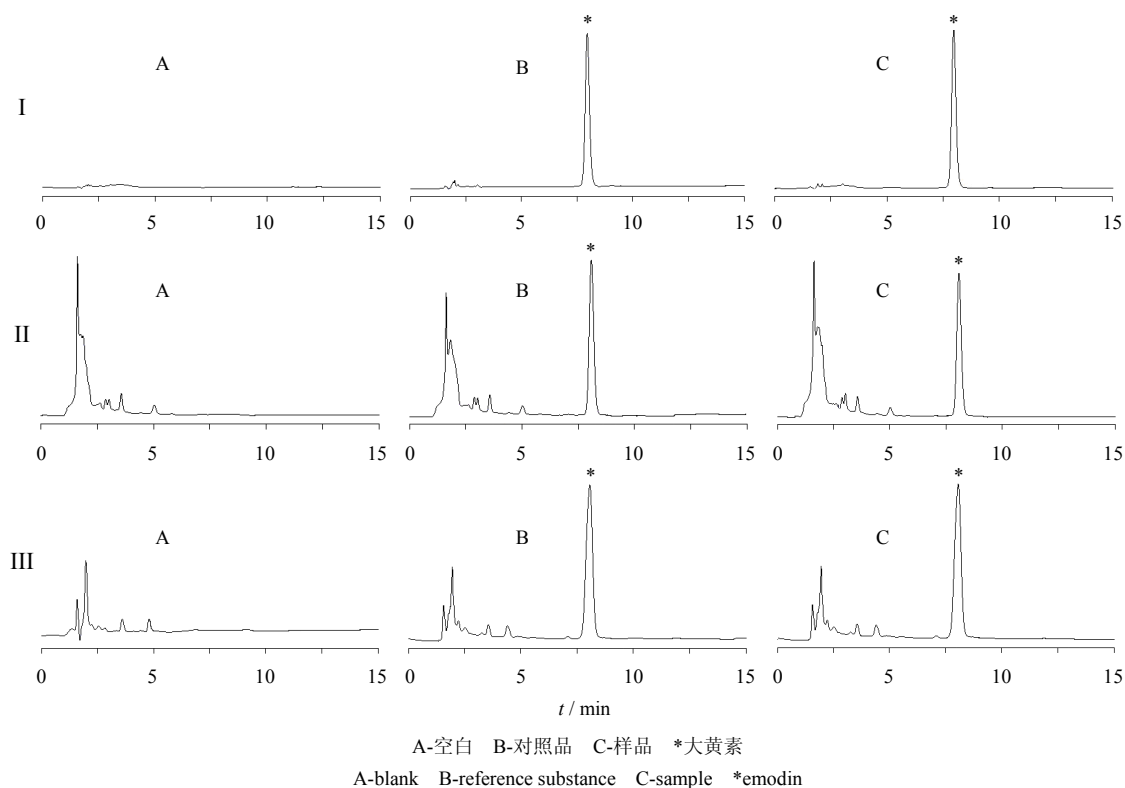


图1 大黄素在1.5% P-80的pH 1.2 HCl (I)、pH 6.8 PBS (II)、pH 7.4 PBS (III)溶液中的HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of emodin in 1.5% P-80 of pH 1.2 HCl (I), pH 6.8 PBS (II), and pH 7.4 PBS (III) solutions

7.4 PBS, 制备高、中、低3种质量浓度(pH 1.2 HCl 60.00、10.00、1.00 $\mu\text{g/mL}$; pH 6.8 PBS 61.20、10.20、1.02 $\mu\text{g/mL}$; pH 7.4 PBS 60.60、10.10、1.01 $\mu\text{g/mL}$)的供试品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样,分别记录峰面积并代入标准曲线方程计算大黄素质量浓度,以测定量与加入量之比计算方法回收率。大黄素在高、中、低3种质量浓度中的平均回收率分别为 $(98.81 \pm 2.11)\%$ 、 $(102.44 \pm 1.57)\%$ 、 $(98.54 \pm 1.98)\%$ ($n=5$)。

2.2 载药微丸制备

取32~40目微晶纤维素空白丸芯600 g,置离心造粒包衣机内,加大黄素(80目),以5% HPMC水溶液为黏合剂,采用粉末层积法载药。仪器开启参数为:主机转速100 r/min,浆泵转速12 r/min,喷气流量14 L/min,喷气压力0.3 MPa。待载药微丸长至18~24目时继续抛光5 min,开启物料口,取出成品,40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥2 h,标准筛筛分18~24目微丸。

2.3 包衣微丸制备

2.3.1 时滞层(内层)包衣液的配制 将Eudragit RL 30D加入到适量(约占溶液总体积的20%)蒸馏水中,搅匀,作为A相;在剩余蒸馏水中加入柠

檬酸三乙酯(TEC)、致孔剂和滑石粉,用高剪切匀浆机匀化10 min,搅拌至室温,作为B相。将B相缓缓倾入A相中,室温下搅拌30 min,80目筛滤过,得固含量为15%的时滞层包衣液。

2.3.2 pH依赖层(外层)包衣液的配制 将Eudragit FS 30D加入到适量(约占溶液总体积的20%)蒸馏水中,搅匀,作为A相;在剩余蒸馏水中加入TEC、滑石粉,用高剪切匀浆机匀化10 min,搅拌至室温,作为B相。将B相缓缓倾入A相中,室温下搅拌30 min,80目筛滤过,得固含量为20%的pH依赖层包衣液。

2.3.3 时滞微丸包衣 取500 g载药微丸,置离心造粒包衣机内,开启设备。仪器开启参数为:主机转速100 r/min,喷气压力0.3 MPa,浆泵转速9.0 r/min,包衣温度35 $^{\circ}\text{C}$ 。包衣过程中持续搅拌包衣液,包衣结束后,40 $^{\circ}\text{C}$ 塑化12 h,筛分出18~24目微丸,即得时滞层微丸。

2.3.4 pH依赖微丸包衣 称取适量时滞层微丸,置离心造粒包衣机内,按“2.3.3”项下时滞微丸包衣的工艺参数开启仪器。包衣过程中持续搅拌包衣液,包衣结束后,40 $^{\circ}\text{C}$ 塑化6 h,筛分出18~24目微丸,即得pH依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸。

2.4 体外释放度测定

按《中国药典》2010年版二部附录XC转篮法测定。精密称取一定量微丸(约相当于含大黄素50 mg),置于900 mL释放介质中,转速为100 r/min,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,释放介质分别为含1.5% P-80的pH 1.2 HCl(0~2 h)、pH 6.8 PBS(2~5 h)和pH 7.4 PBS(5~12 h),定时取液2 mL(同时补加同温同体积介质2 mL),0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液按“2.1.1”项色谱条件测定,计算大黄素累积释放率,采用相似因子(f_2)法对释药曲线进行评价: f_2 值在50~100时释药行为无显著差异, f_2 值小于50时释药行为存在显著差异^[12]。

2.5 包衣处方因素对微丸体外释药影响

2.5.1 时滞层包衣增重对时滞微丸体外释药的影响 制备时滞层包衣增重分别为3%、5%和7%的时滞微丸,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图2。随着包衣增重的增加,微丸释药速率减慢。这是因为包衣膜厚度增加,不但降低了介质向包衣膜内的渗透速率,而且增加了包衣膜的抗张强度。经 f_2 法检验,释药曲线存在显著差异(f_2 分别为48.95、19.72、16.21,均小于50)。表明时滞层包衣增重对时滞微丸体外释药具有显著影响。当包衣增重为3%时,时滞不明显,原因可能是还未形成完整的时滞层。当包衣增重为5%时,2、5 h内的累积释放率分别73.1%、91.5%,10 h内基本释放完全,释药曲线呈现较好的时滞效果,故选择包衣增重量为5%。

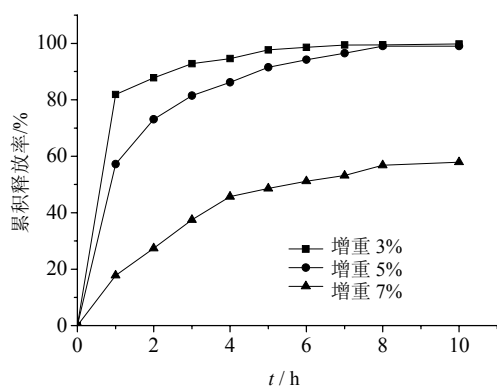


图2 不同包衣增重时滞微丸的释药曲线

Fig. 2 Release curves of time-lag pellets with different weight gains in coating levels

2.5.2 致孔剂种类和用量对时滞微丸体外释药的影响 确定包衣增重为5%,以HPMC(5 cps)及PVP-K30作为致孔剂,分别将相当于聚合物量60%

的HPMC及PVP-K30加入包衣液中进行包衣,对同一批素丸进行包衣,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图3。经 f_2 法检验,释药曲线无显著差异(f_2 为60.67,大于50),均可以达到需要的时滞效果,且释药平稳无突释现象。但由于PVP-K30的黏性较HPMC大,在包衣过程中微丸之间容易粘连。因此,选择HPMC作为致孔剂。

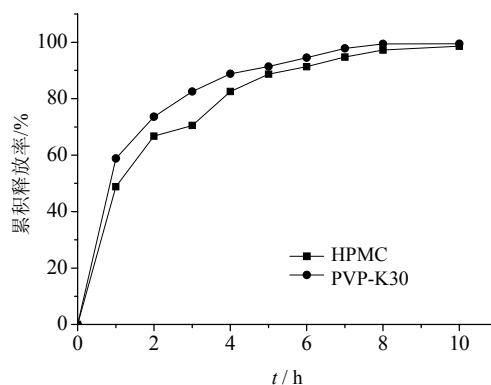


图3 不同致孔剂时滞微丸的释药曲线

Fig. 3 Release curves of time-lag pellets with different pore-forming agents

确定HPMC(5 cps)为致孔剂,加入分别相当于包衣液处方中聚合物量30%、60%、100%的HPMC,制备时滞微丸,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图4。经 f_2 法检验,释药曲线存在显著差异(f_2 分别为48.79、25.39、21.14,均小于50)。当HPMC的加入量达100%时,微丸前期释药过快(2 h释放81.6%)。原因可能是致孔剂的量增加到一定程度时,包衣膜上形成的孔道过多,从而引起包衣膜的破裂,导致药物突释而无法达到所需的时滞效果;加入量为30%时,10 h累积释放率仅为77.4%,释放不完全。因此,选择HPMC的用量为60%。

2.5.3 pH依赖层包衣增重对包衣微丸释药的影响 制备pH依赖层包衣增重分别为2%、3%、4.6%、6%和7%的包衣微丸,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图5。随着包衣增重的增加,pH依赖-时滞型微丸的释药速率逐渐减慢,当包衣增重量至4.6%时,2、5 h内的累积释放率分别为2.5%、12.3%,12 h累积释放率为95.1%,释药曲线符合结肠定位释药的要求。因此,选择pH依赖层包衣增重为4.6%。

2.5.4 增塑剂用量对包衣微丸释药影响 分别将占包衣液处方中聚合物量2%、5%、10%的TEC加入

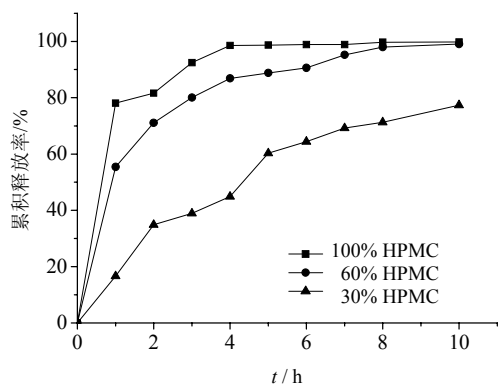


图4 不同用量 HPMC 时滞微丸的释药曲线

Fig. 4 Release curves of time-lag pellets with different amounts of HPMC

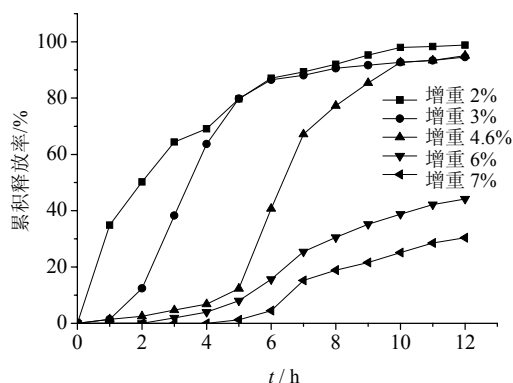


图5 不同包衣增重包衣微丸的释药曲线

Fig. 5 Release curves of coated pellets with different weight gains in coating levels

到包衣液中,制备包衣微丸,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图6。随着增塑剂用量增加,释药时滞显著延长,当加入增塑剂用量为2%时,pH 依赖-时滞型微丸5 h内释放了30.1%;而当增塑剂用量达到5%或10%时,微丸5 h内累积释放率分别为12.3%和11.4%,12 h内累积释放率分别为94.6%和91.3%。经 f_2 法检验,2%和5%及2%和10% TEC 用量释药曲线存在显著差异(f_2 分别为48.88、22.27,均小于50),5%和10% TEC 用量释药曲线无显著差异(f_2 为71.33,大于50)。但是当TEC 用量为10%时,包衣过程中枪头易堵塞,微丸之间易粘连、聚结,影响收率,增加了包衣操作的难度,而当TEC 用量为5%时,包衣效果理想,过程易于控制。因此选择增塑剂的用量为5%。

2.5.5 抗黏剂滑石粉用量对包衣微丸释药影响 分别将占包衣液处方中聚合物量的20%、50%、100%的滑石粉加入到包衣液中进行包衣,测定累积释放

率,绘制释药曲线,结果见图7。经 f_2 法检验,释药曲线无显著差异(f_2 分别为78.58、87.82、71.57,均大于50)。但当滑石粉用量较低时,包衣过程中微丸之间易粘连,致使包衣膜形成不均匀,导致药物释放加快;用量为聚合物量的100%时,易堵塞枪头;而当滑石粉用量为50%时,包衣过程中包衣微丸未发生粘连,形成的衣膜光滑完整,药物释放平稳。因此,选择滑石粉用量为50%。

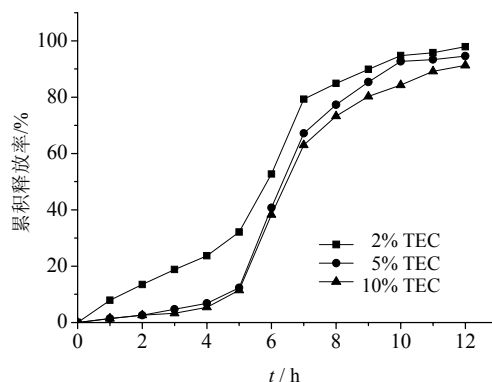


图6 不同用量 TEC 包衣微丸的释药曲线

Fig. 6 Release curves of coated pellets with different amounts of TEC

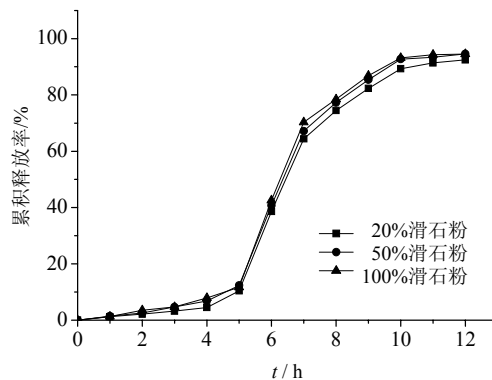


图7 不同用量滑石粉包衣微丸的释药曲线

Fig. 7 Release curves of coated pellets with different amounts of talcum

2.6 包衣微丸重现性试验

以确定的最佳包衣处方制备3批样品,测定累积释放率,绘制释药曲线,结果见图8。3批样品在2、5 h内的累积释放率分别为3.3%、3.5%、3.6%,13.0%、12.7%、14.0%,12 h内的累积释放率分别为94.0%、94.6%、95.1%。经 f_2 法检验,释药曲线间无显著差异(f_2 分别为85.67、87.92、86.74,均大于50),表明3批样品体外释放度重现性良好,批间差异小,工艺稳定、可行。

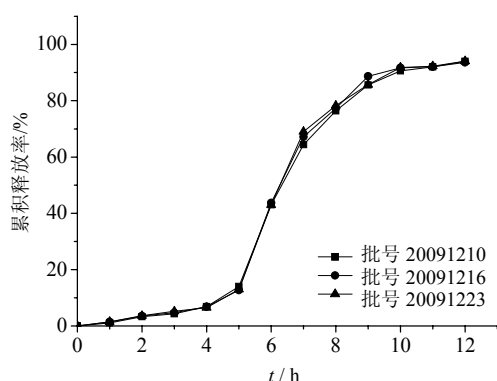


图8 3批结肠定位微丸的释药曲线

Fig. 8 Release curves of three batches of colon-specific pellets with same membrane coating

3 讨论

本实验应用离心造粒包衣机的造粒技术制备了大黄素载药微丸,并采用离心造粒包衣机的包衣技术在载药微丸表面依次包衣内层时滞层(Eudragit RL 30D)和外层pH依赖层(Eudragit FS 30D),使载药、包衣在同一台设备内完成。本实验制备得到的微丸批间差异小,工艺重现性好,表明采用离心造粒包衣技术可以实现一步制备膜控、靶向微丸。而且采用离心造粒包衣机制备微丸时还具有操作时间短、成本低、操作灵活、包衣均匀、可自动化操作、适合工业化大生产等优点。

大黄素为难溶性药物,常规释放介质难以满足“漏槽条件”。美国、德国等国药典推荐使用表面活性剂使难溶性药物在释放介质中达到漏槽条件^[13-14]。本实验选择了十二烷基硫酸钠(SDS)及P-80作为增溶剂。研究发现,在人工胃肠液中加入SDS,室温下溶液析出絮状物,易影响释放度测定的准确性;而在人工胃肠液中加入含1.5% P-80,室温下溶液澄清且能满足漏槽条件,故选择含1.5% P-80作为增溶剂。

本实验以聚合物水分散体作为包衣材料,克服了使用有机溶剂配制包衣液导致的易燃、易爆以及有机溶剂残留等缺点。在前期研究中,单独使用中等渗透性(Eudragit NE 30D)或低渗透性(Eudragit RS 30D)为时滞层包衣材料时,包衣微丸5 h内累积释药量过少(<25%)。这可能与两种包衣材料在包衣薄膜表面形成的孔道直径过小有关,使得药物很难从孔道渗透出来。因此,本实验以高渗透性Eudragit RL 30D水分散体作为内层包衣材料,并在包衣液中加入一定量致孔剂进一步来增加包衣膜通

透性,以获得释药速率理想的时滞微丸。

由于胃肠道pH呈现梯度性,本实验制备的pH依赖-时滞型包衣微丸分别是基于人体消化道的pH和转运时间等生理特征而设计的。pH依赖层在达到特定pH值即开始溶解,暴露时滞层,时滞层包衣膜中的水溶性高分子材料遇水溶解,形成孔道,此时药物在渗透压驱动下缓慢扩散释放^[15],起到结肠定位释放药物作用。

利用pH依赖-时滞型机制制备的微丸可实现在胃及上消化道小肠部位基本不释药,到达回盲部及结肠部位碱性条件下pH依赖层溶解。内层时滞层防止药物发生突释,呈现一定时滞效应,待微丸顺利通过回盲部到达结肠后开始缓慢持续释放药物。克服了胃排空时间差异大对制剂释放的不良影响,保证微丸在结肠部位有效释放,提高了药物的生物利用度。体外释药研究表明,本实验研制的pH依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸具有较好的结肠定位效果,但其在体内结肠定位特性还有待于进一步深入研究。

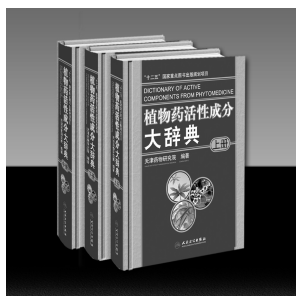
参考文献

- [1] 王青,周婷,周联,等. 大黄素对 HT-29 细胞 IL-8 分泌及 NF- κ B 活化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(11): 1451-1454.
- [2] 张文生,李锋,鲍军强,等. 大黄素对 LoVo 细胞水通道蛋白 2 表达的调节效应 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 718-723.
- [3] Wang X Y, Cai S G, Wu Y F, *et al.* Inhibition of emodin on LPS-induced nitric oxide generation by suppressing PLC- γ phosphorylation in rat peritoneal macrophages [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(3): 189-194.
- [4] Friend D R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(2): 247-265.
- [5] 杨明,谢兴亮,马鸿雁,等. pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片的制备及体内外释放评价 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 680-684.
- [6] 许海玉,张铁军,赵平,等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [7] Yang L B, Chu J S, Fix J A. Colon-specific drug delivery: new approaches and *in vitro* / *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2002, 235(1/2): 1-15.
- [8] Nugent S G, Kumar D, Rampton D S, *et al.* Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with amino-salicylates and other drugs [J]. *Gut*, 2001, 48(4): 571-577.

- [9] He W, Du Q, Cao D Y, *et al.* Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats [J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1/2): 35-45.
- [10] Ashford M, Fell J, Attwood D, *et al.* Studies on pectin formulations for colonic drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1994, 30(3): 225-232.
- [11] Goto T, Tanida N, Yoshinaga T, *et al.* Pharmaceutical design of a novel colon-targeted delivery system using two-layer-coated tablets of three different pharmaceutical formulations, supported by clinical evidence in humans [J]. *J Controlled Release*, 2004, 97(1): 31-42.
- [12] 夏锦辉, 刘昌孝. 固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(2): 130-131.
- [13] 王亚敏. 浅谈溶出度检查方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(10): 1667-1670.
- [14] Abrahamsson B, Johansson D, Torstensson A, *et al.* Evaluation of solubilizers in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine [J]. *Pharm Res*, 1994, 11(8): 1093-1097.
- [15] Bodmeier R, Paeratakul O. Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms [J]. *Pharm Res*, 1994, 11(6): 882-888.

“十二五”国家重点图书出版规划项目

《植物药活性成分大辞典》(上、中、下册)



植物中的活性成分是植物药发挥疗效的物质基础,植物活性成分研究是阐释植物药的生物活性、临床疗效和毒性的必要手段,也是新药发现和创制的可行途径,更是中药药效物质基础研究、质量控制以及配伍合理性及作用规律研究的前提和基础。近些年来,随着国际上植物化学以及天然药物化学学科的迅速发展,大量的植物活性成分被研究和报道,形成大量、丰富的植物活性成分研究的信息源。但是,这些资料作为原始文献散在于成千上万的中外学术期刊上,不能满足读者对植物活性成分的系统了解、方便查阅和迅速掌握的需要。

天津药物研究院在国家科技部和原国家医药管理局新药管理办公室支持下,在建立“植物活性成分数据库”的基础上,组织科研人员经过几年的艰苦努力编纂了大型工具书《植物药活性成分大辞典》。本套书分上、中、下共三册,共收载植物活性成分 8 719 个,共约 700 万字。正文中每个活性成分包含英文正名、中文正名、异名(异名之间用分号隔开)、化学名、结构式、分子式和分子量、理化性状(晶型、熔点、溶解性、旋光、紫外、红外、质谱、氢谱和碳谱)、植物来源、生物活性等内容。并于下册正文后附有三种索引——植物药活性成分中文名、植物药活性成分英文名和植物拉丁名索引。全书涵盖大量国内外专业期刊的翔实数据,内容丰富、信息量大,具有反映和体现信息趋时、简便实用的特色;作者在注重数据科学性、系统性的同时,着眼于全球药物研发前沿需求与我国市场实际应用的结合,为新药研究人员选题、立项、准确评价成果提供快速、简便、有效的检索途径,为植物药的开发、利用提供疗效优异、结构独特的活性分子或先导化合物。

本套书的出版必将为我国“十二五”医药事业发展和天然药物产业发展提供翔实而可靠的科学数据和技术支撑,为促进植物药资源的利用,重大创新药物的研究以及促进特色产业的可持续发展提供趋时的数据资源和检索途径。

该书已批准列入“十二五”国家重点图书出版规划项目,将于 2011 年 8 月由人民卫生出版社出版发行,大 16 开精装本,预计每套定价 650 元。