

银杏黄酮组分自微乳-微丸释药系统的构建

刘 丹, 张 露, 张振海, 贾晓斌*

江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘要: 目的 根据银杏黄酮生物药剂学性质及其临床释药行为的特点构建银杏黄酮组分自微乳-微丸释药系统。方法 根据溶解度, 筛选出合适的油相、乳化剂和助乳化剂; 采用水滴定法绘制伪三元相图, 筛选出合适的乳化剂与助乳化剂的质量比 (K_m 值); 以粒径、Zeta 电位和溶液澄明度为指标, 在选定的 K_m 值下进行混合乳化剂与油相比率的筛选; 采用 HPLC 法测定自微乳中银杏黄酮的量; 根据筛选出的制剂处方制成自微乳, 再加入适当的辅料采用挤出滚圆法制成微丸; 评价微丸的溶出行为。结果 油相、乳化剂和助乳化剂分别为肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、聚山梨酯-80 和无水乙醇; K_m 值为 3:1; 聚山梨酯-80 和无水乙醇总质量与 IPM 质量比为 9:1, 银杏黄酮加药量 0.202 5 g, 制得的自微乳粒径均小于 30 nm; 自微乳中银杏黄酮的量为 13.32 mg/mL, 以自微乳作为自黏合剂制备载药量为 25% 的自微乳-微丸释药系统, 显著提高了银杏黄酮的溶出。结论 以自微乳作为前制剂制成的微丸性质较稳定, 且银杏黄酮的溶出能力得到改善。

关键词: 银杏黄酮; 溶解度; 伪三元相图; 自微乳; 微丸; 溶出

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)16-3377-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.020

Construction of ginkgo flavonoids drug release system

LIU Dan, ZHANG Lu, ZHANG Zhen-hai, JIA Xiao-bin

Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Objective To construct ginkgo flavonoids drug release system based on bioavailability of ginkgo flavonoids and its clinical drug delivery behavior. **Methods** Suitable oil phase, surfactant and cosurfactant were selected according to the solubility; Suitable K_m value (ratio of surfactant to cosurfactant) based on the pseudo-ternary phase diagram was selected by water titration; Further prescription studies were performed at the selected K_m value; The microemulsion dose was determined by HPLC; The self-microemulsion was made according to the prescription, and then the appropriate materials were added to make pellets; The preparation of pellets was evaluated. **Results** Isopropyl myristate (IPM), Tween 80 and anhydrous ethanol were selected as oil phase, surfactant and cosurfactant; The K_m value was 3:1; The ratio of total quality of Tween 80 and absolute ethanol to IPM was 9:1; The size of particle was less than 30 nm; Drug loading was 13.32 mg/mL. **Conclusion** The pellets are stable using microemulsion as the former preparation, which improve the bioavailability of flavonoids.

Key words: ginkgo flavonoids; solubility; pseudo-ternary phase diagram; self-microemulsion; pellets; dissolution

银杏黄酮类成分是银杏叶提取物中有效成分之一, 具有独特的药理活性, 在抗氧化、血管舒张和自由基清除以及调血脂和抗动脉粥样硬化方面有一定的疗效, 是治疗心血管疾病的主要活性物质^[1-3]。但银杏黄酮口服吸收慢, 从而导致其生物利用度低。

中药制剂是按照相应的处方, 将中药材加工制成具有一定规格、可直接用于临床的药品, 主要的

传统剂型有膏剂、丸剂、散剂、酒剂、汤剂、露剂等。随着现代科技的发展, 中药的新型剂型也随之相继出现。微丸是大剂量分为小剂量的制剂, 其一次剂量分为多个小剂量组成, 和单剂量的制剂相比, 它能较好地提高药物的生物利用度; 具有不同释药速率的微丸被组合在一起可获得临床所需要的释药速率, 从而使药物在体内能维持很长时间^[4]; 另外

收稿日期: 2017-07-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (H2806/81503265)

作者简介: 刘 丹, 硕士, 助理研究员, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: 18205095220 E-mail: liudan0513@yeah.net

*通信作者 贾晓斌, 研究员。Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

微丸还易制成缓控释和定位制剂。自微乳是澄清透明的均一溶液,由药物、油相、乳化剂和助乳化剂组成。口服后自微乳会形成小液滴,促进药物在体内的吸收速度,使药物组分在胃肠道内以微粒形式均匀扩散,穿过淋巴系统,避免首关效应。鉴于微丸和自乳化技术的优点,结合银杏黄酮的缺点,本研究先将银杏黄酮制成自微乳前制剂,再加入一定的辅料制成微丸,旨在改善银杏黄酮的生物利用度。

1 材料

1.1 药品与试剂

槲皮素(批号 K160312,质量分数 99.6%)、山柰酚(批号 K160405,质量分数 99.8%)、异鼠李素(批号 K160311,质量分数 99.8%)对照品,西安开来生物工程有限公司;银杏黄酮(批号 K165621,质量分数 24%),西安开来生物工程有限公司;豆油(20170217),泰兴市振华油脂有限公司;蓖麻油、油酸、聚乙二醇(PEG)400、1,2-丙二醇,永华化学科技(江苏)有限公司;肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、聚山梨酯-80,国药集团化学试剂有限公司;聚氧乙烯蓖麻油 EL-35,南京都莱生物技术有限公司;PEG-40 氢化蓖麻油,山东优索化工科技有限公司;微晶纤维素、羟丙甲纤维素,郑州新天原化有限公司;无水乙醇、异丙醇,南京化学试剂股份有限公司;甲醇,山东禹王实业有限公司化工分公司。

1.2 主要仪器

Agilent1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 科技公司);AL204 电子天平(德国 Mettler-Toledo 公司);RCZ-6B3 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司);恒温磁力加热搅拌器(江苏省金坛市奥瑞电器厂);马尔文粒径分析仪(Zetasizer Nano-ZS Malvern)。

2 方法与结果

2.1 银杏黄酮中 3 种单体成分的定量测定^[5]

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent SB-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.4%磷酸水溶液(48:52);体积流量为 1.0 mL/min;检测波长为 360 nm;进样量为 10 μL。色谱图见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取槲皮素、山柰酚和异鼠李素 11.5、10.7、10.1 mg,置于 20 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释。分别得到质量浓度为 57.5、28.75、14.375、7.187 5、3.593 75 mg/L 槲皮素对照品溶液;质量浓度为 53.5、26.75、13.375、6.687 5、3.343 75 mg/L 山柰酚对照品溶液;质量浓

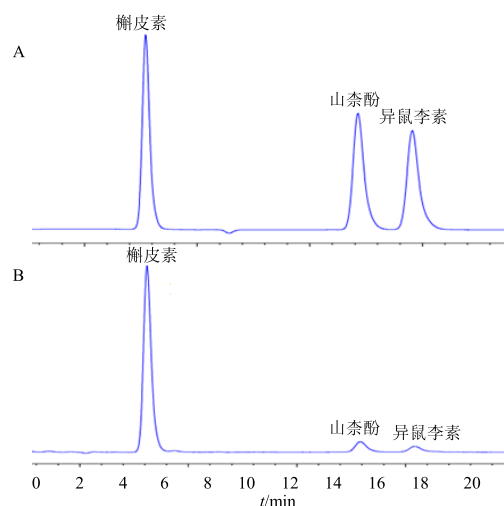


图1 混合对照品(A)和供试品(B)的HPLC图谱
Fig.1 HPLC of reference substance (A) and test sample (B)

度为 50.5、25.25、12.625、6.312 5、3.156 25 mg/L 异鼠李素对照品溶液,待用。

2.1.3 线性关系考察 将不同质量浓度的对照品溶液按“2.1.1”项色谱条件各进样 2 针,根据 Agilent 高效液相色谱仪测出的峰面积(Y)与对照品的质量浓度(X)作线性回归,得到的线性回归方程分别为槲皮素: $Y=14.142 X-8.293 8$, $R^2=0.999 6$, 线性范围 3.59~57.5 mg/L; 山柰酚: $Y=13.315 X-6.508 3$, $R^2=0.999 7$, 线性范围 3.34~53.5 mg/L; 异鼠李素: $Y=13.108 X-2.118 7$, $R^2=0.999 9$, 线性范围 3.16~50.5 mg/L。

2.2 银杏黄酮组分自微乳制备

2.2.1 油相、乳化剂和助乳化剂的确定 分别取 5 mL 的各种油相(豆油、蓖麻油、油酸、IPM)、5 mL 的乳化剂(聚氧乙烯蓖麻油 EL-35、PEG-40 氢化蓖麻油、聚山梨酯-80)和 5 mL 的助乳化剂(PEG400、无水乙醇、异丙醇、1,2-丙二醇)于 10 mL 试管中,加入过量的银杏黄酮,密封,在 37 °C 一定转速的恒温磁力搅拌器上充分搅拌 30 min,再于数显气浴恒温振荡器中 37 °C 恒温震荡 50 h,使银杏黄酮充分溶解^[6]。取出后以 4 000 r/min 的转速离心 15 min,吸取 0.5 mL 上清液,置于 50 mL 量瓶中,用甲醇溶解稀释,并定容至刻度,超声混合均匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,待用。将得到的各银杏黄酮溶液按“2.1.1”项方法各进样 2 针,将测得的峰面积代入线性回归方程,求出银杏黄酮 3 种单体成分在各种油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度。结果见表 1。

表 1 银杏黄酮中 3 种单体成分在不同油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度

Table 1 Solubility of three monomers in ginkgo flavonoids in different oil phase, emulsifier and surfactant

溶媒	溶解度/(mg·L ⁻¹)		
	槲皮素	山柰酚	异鼠李素
豆油	1.85	—	—
蓖麻油	20.48	1.72	1.00
油酸	—	—	—
IPM	2.64	1.09	—
聚山梨酯-80	70.36	3.70	3.35
PEG-40 氢化蓖麻油	30.56	2.89	2.13
聚氧乙烯蓖麻油 EL-35	7.97	1.37	0.68
1,2-丙二醇	16.05	2.13	1.18
无水乙醇	98.25	11.28	6.31
异丙醇	60.21	2.13	1.18
PEG400	19.78	2.34	1.77

“—” 峰面积太小, 无法积分

“—” the peak area is too small, the instrument does not score out

银杏黄酮在不同介质中的溶解度相差甚远, 在油相中蓖麻油中的溶解度最大, 豆油中溶解度最小, 在油酸中的溶解度由于峰面积过小无法仪器积分故舍去; 乳化剂中银杏黄酮在聚山梨酯-80 中的溶解度最大, 在聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 中的溶解度较小; 而在助乳化剂无水乙醇中溶解度最大, 异丙醇次之。故初步选定蓖麻油、聚山梨酯-80、无水乙醇分别为配制自微乳的油相、乳化剂和助乳化剂。

2.2.2 伪三元相图的绘制 实验中发现虽然银杏黄酮在蓖麻油中的溶解度最大, 但蓖麻油、聚山梨酯-80 与无水乙醇无法形成自微乳, 考虑到可能是油相的问题, 于是选择溶解度次于蓖麻油的 IPM 为油相, 实验发现 IPM、聚山梨酯-80 和无水乙醇可形成较好的自微乳, 因此最终确定油相为 IPM。将乳化剂聚山梨酯-80 与助乳化剂无水乙醇分别按质量比 (K_m) 1:2、1:1、2:1、3:1 混匀, 其混合物再与油相 IPM 按 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 质量比例混合^[7], 固体总质量为 1 g, 在恒温磁力搅拌器的搅拌下采用水滴定法向油相、乳化剂和助乳化剂的混合物中逐滴滴加蒸馏水, 记录混合物发生明显变化时的蒸馏水的质量。利用 Origin 85 软件绘制伪三元相图, 比较各相图微乳区面积, 并在达到平衡后观察澄明度和流动性, 判断形成微乳的类型, 在此基础上明确形成微乳的各组分的质量范围, 由此得出最佳空白微乳剂的处方。分别以油相、水以及一定比例的混

合乳化剂作为伪三元相图的 3 个顶点^[8], 绘制的伪三元相图见图 2。在伪三元相图中, 曲线和混合乳化剂、水两边共同围成的区域为自乳化区域, 自乳化区域的面积越大, 自乳化的效果越好。从图 2 可看出聚山梨酯-80 与无水乙醇的 K_m 为 3:1 时自乳化区域的面积最大, 所以最终选定聚山梨酯-80 与无水乙醇 3:1 的处方进行进一步的研究。同时油相-混合乳化剂比例不同时, 观察澄明度和流动性, 得出形成微乳的能力。结果发现混合乳化剂与油相的质量比为 7:3、8:2、9:1 时形成的溶液相对于其他比例较澄清透明。

2.2.3 银杏黄酮自乳化处方及载药量的确定 在保证 $K_m=3:1$ 的基础上, 以混合乳化剂质量之和与 IPM 的质量比为 7:3、8:2、9:1, 精密称取 IPM、聚山梨酯-80 和无水乙醇, 总质量为 1 g, 将 3 者混合置于试管中, 每个比例平行称取 4 份, 精密称定 0.05、0.10、0.15、0.20 g 的银杏黄酮分别置于上述试管中, 在 37 °C 恒温磁力搅拌器上以一定的转速搅拌 30 min, 再超声 20 min, 以 5 000 r/min 的转速离心 20 min, 取 0.1 mL 的上清液置于量瓶中, 稀释 500 倍, 用蒸馏水溶解并定容至刻度, 超声混合均匀, 过 0.22 μm 的微孔滤膜, 测粒径和 Zeta 电位, 结果见表 2。由表 2 可见, 聚山梨酯-80 和无水乙醇的总质量与 IPM 的质量比为 7:3 时自微乳是淡乳白色的溶液, 故排除此比例, 在质量比为 8:2 和 9:1 时均为澄清透明的溶液, 通过数据比较, 可发现在 9:1 的比例下, 粒径均小于 30 nm, Zeta 电位也均小于 -10 mV, 故稳定性较好, 为最优处方比。当混合乳化剂与油相质量比为 9:1 时, 最大载药量为 0.202 5 g/g, 经“2.1.1”项条件测得自微乳中银杏黄酮的量为 13.32 mg/mL。

2.3 自微乳质量评价

2.3.1 自微乳外观 按处方量称取聚山梨酯-80、无水乙醇和 IPM 以及银杏黄酮制得自微乳, 分别加蒸馏水稀释 50、100、200 倍后观察其外观状态, 均为澄清透明的均一稳定溶液, 离心也未见有溶质析出。

2.3.2 自微乳粒径和 Zeta 电位的测定 按处方量称取聚山梨酯-80、无水乙醇和 IPM 以及银杏黄酮制得自微乳, 取 0.1 mL 的上清液用蒸馏水稀释 500 倍, 超声混合均匀后过 0.22 μm 微孔滤膜, 测定粒径和 Zeta 电位, 结果发现银杏黄酮自微乳粒径分布较均匀, 平均值均小于 30 nm, Zeta 电位也均小于 -10 mV, 故体系较稳定。粒径的测定结果见图 3。

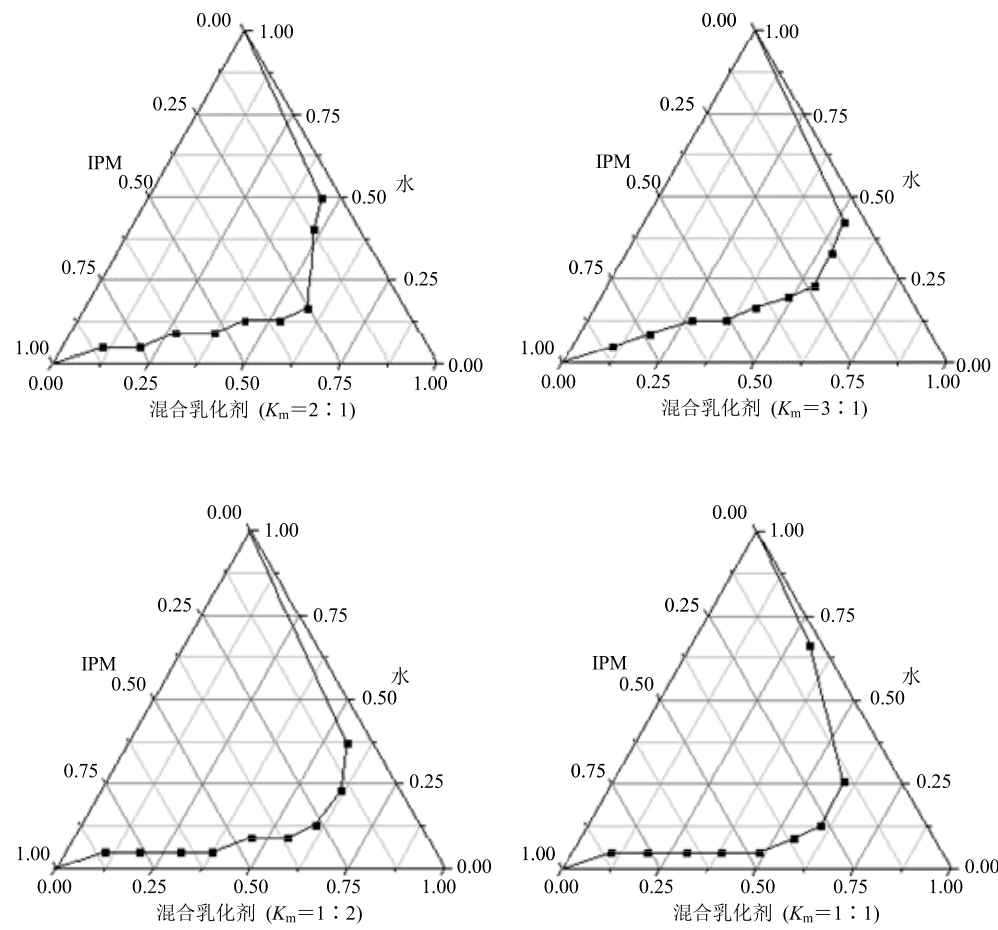


图 2 IPM、聚山梨酯-80 和无水乙醇制备的自微乳的伪三元相图
Fig. 2 Pseudo ternary phase diagrams of microemulsions prepared by IPM, Tween-80, and anhydrous ethanol

表 2 空白自微乳加入银杏黄酮后稀释 500 倍的粒径、Zeta 电位以及外观形态比较
Table 2 Particle size, Zeta potential, and appearance of self-microemulsion added with ginkgo flavonoids diluted 500 times

混合乳化剂与油相质量比	银杏黄酮/g	粒径/nm	Zeta 电位/mV	外观
7 : 3	0.051 5	130.87	-11.25	淡乳白色、透明
	0.103 2	146.09	-10.89	淡乳白色、透明
	0.152 1	150.43	-11.64	淡乳白色、透明
	0.203 6	153.71	-10.71	淡乳白色、透明
8 : 2	0.051 3	110.45	-11.23	澄清、透明
	0.103 2	87.43	-9.46	澄清、透明
	0.150 1	65.91	-9.36	澄清、透明
	0.200 6	95.69	-10.54	澄清、透明
9 : 1	0.053 8	20.14	-10.51	澄清、透明
	0.104 3	18.85	-11.17	澄清、透明
	0.151 2	19.73	-12.43	澄清、透明
	0.202 5	17.03	-11.45	澄清、透明

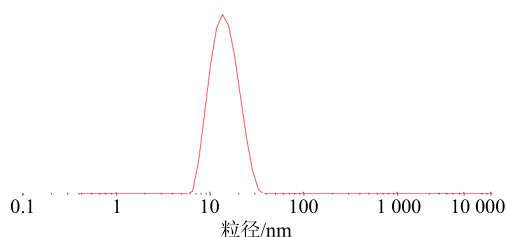


图 3 银杏黄酮组分自微乳稀释 500 倍的粒径图

Fig. 3 Particle diameter of ginkgo flavonoids self-microemulsion diluted 500 times

2.4 微丸制备方法及工艺优化

微丸的传统制法多由糖衣锅滚制，但随着时代的发展，其研究有了突破性的进展，制丸方法也从手工制造发展成半机械化制造到目前的全自动大规模工业化生产^[9]。微丸制备方法多种多样，主要有挤出滚圆法、热熔挤出法、离心造粒法、包衣锅法、流化床法等^[10-11]，本实验采用挤出滚圆法制备微丸。由于自微乳本身就是液体可自身作为黏合剂成丸。

2.4.1 辅料的选择 通过文献查阅选择羟丙甲纤维素作为辅料进行实验。精密称取聚山梨酯-80 20 g、无水乙醇 9 g、IPM 4 g 置于同一烧杯中，在恒温磁力搅拌器的作用下搅拌 20 min，加入银杏黄酮自微乳 0.4 g，继续搅拌使其完全溶解。实验发现仅用羟丙甲纤维素作为辅料制成微丸较困难，粉性较大。经查阅文献得知，微晶纤维素为成球促进剂，将其作为制备微丸的辅料，微丸的圆整度较好，故将羟丙甲纤维素和微晶纤维素作为混合辅料制备银杏黄酮微丸。

2.4.2 载药量选择 通过预试验最终选定羟丙甲纤维素和微晶纤维素为辅料，比例为 1:2 时成丸效果最好，精密称取羟丙甲纤维素 80 g 和微晶纤维素 160 g 作为混合辅料，加入不同质量的银杏黄酮自微乳溶液，混合均匀，考察载药量，结果见表 3。

2.4.3 微丸的制备 称取羟丙甲纤维素 80 g 和微晶纤维素 160 g，加入不同质量的银杏黄酮自微乳溶液作为黏合剂制软材，借助挤出滚圆法设备，挤出频率 30 Hz^[12]，经挤出后，软材成面条状，将其放入滚圆设备中，滚圆频率 30 Hz，滚圆时间 5 min，最后开启鼓风机，继续滚圆 1 min，取出微丸，置于 40~45 °C 烘箱中，干燥 4 h，最后过 20~30 目筛，即得银杏黄酮自微乳-微丸。比较不同载药量微丸的最终得率、休止角以及堆密度^[12]来选择较优载

体条件，结果见表 4。结果表明随着载药量的增加，得率无显著性差异，当自微乳量增大时，微丸休止角变大，堆密度减小，但是整体无显著性差异，当载药量为 25.0% 时，得率最大，从药物整体载药的药量考虑，最终选择载药量为 25.0%。

表 3 辅料与银杏黄酮自微乳溶液不同比例下的载药量

Table 3 Drug-loading rate of ginkgo flavonoids and accessories with different ratios

编号	羟丙甲纤维素/g	微晶纤维素/g	银杏黄酮自微乳/g	载药量/%
1	80	160	20	8.3
2	80	160	30	12.5
3	80	160	40	16.7
4	80	160	50	20.8
5	80	160	60	25.0
6	80	160	70	29.2
7	80	160	80	33.3

表 4 不同载药量对银杏黄酮自微乳-微丸特性的影响

Table 4 Effect of different drug-loading rates on characteristics of ginkgo flavonoids self-microemulsion-pellets

编号	载药量/%	得率/%	休止角/(°)	堆密度/(g·cm ⁻³)
1	8.3	40.9	20.1	0.22
2	12.5	48.3	30.3	0.41
3	16.7	70.4	27.6	0.46
4	20.8	79.5	25.8	0.57
5	25.0	82.7	27.6	0.58
6	29.2	70.5	26.2	0.51
7	33.3	71.7	30.4	0.43

2.4.4 微丸溶出度考察 精密称取羟丙甲纤维素 80 g 和微晶纤维素 160 g 作为混合辅料，加入 60 g 银杏黄酮自微乳溶液，按“2.4.3”项方法制备微丸，另取 60 g 银杏黄酮原料药，同时按溶出度测定方法（《中国药典》2015 年版二部附录 XC 桨法），以 0.5% SDS 溶液（900 mL）为溶出介质，转速 50 r/min，温度（37.0±0.5）°C，分别于固定时间取样 5 mL（同时补加同温度等量溶出介质），以 0.8 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液 10 μL，按“2.1.1”项方法进行 HPLC 测定，测定结果代入标准曲线计算质量浓度，并换算成累积溶出率^[5,12]。以累积溶出率为指标考察银杏黄酮自微乳-微丸的溶出行为，结果见图 4。结果发现银杏黄酮中的有效成分槲皮素、异鼠李素、山柰酚在自微乳-微丸中的累积溶出度与原料药相比，有显著提高。

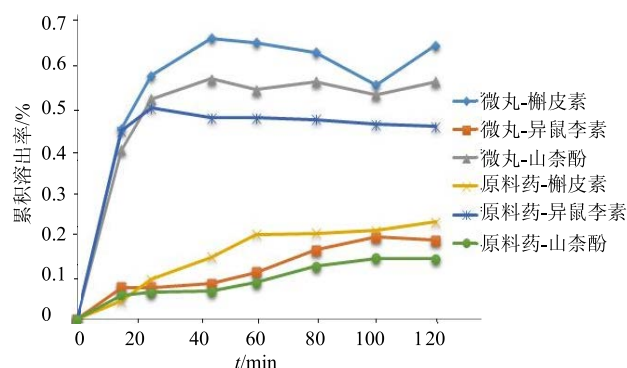


图 4 自微乳-微丸溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of self-microemulsion-pellets

3 讨论

银杏黄酮组分单元释药系统是本研究的重点, 银杏黄酮渗透性较差, 口服吸收慢, 导致了生物利用度很不理想。根据其生物药剂学性质利用自微乳化技术可以使其在到达胃之后形成小乳滴, 增加银杏黄酮组分的溶解度, 同时也促进银杏黄酮组分在体内的吸收速度, 使银杏黄酮组分在胃肠道内以微粒形式均匀扩散, 穿过淋巴系统, 避免了首关效应^[4]。微丸是将药物、适宜的辅料和适宜的吸附剂用适当的方法制备而成的球形或类球形的固体制剂, 粒径一般为 0.5~3.5 mm, 它可以制成片剂、胶囊剂或其他制剂。微丸是一种多剂量多单元的剂型, 通常一次给药是几十乃至几百个小丸, 这样的给药方式使其在与其他剂型相比具备了许多独特的优势: 单次给药的为许多小丸, 口服之后扩大了与胃肠道黏膜的接触面积, 不但改善了药物的生物利用度, 同时也降低了药物对胃肠道的多重刺激; 在制作微丸的过程中可以使用多种药物, 将其制成不同的药物单元后, 再通过组合将其制成复合制剂, 这样不仅能够提高药物的稳定性, 还提高了药物的疗效并适当地降低了药物的不良反应; 另外把具有不同释药速率的药物制成多个药物单元, 再组合成多单元的系统便可获得需要的释药速率^[13]; 根据治疗的需要, 可以采用不同的辅料将药物制成速释、缓释或者控释微丸^[14]。正是由于这些独特的优势, 本研究对渗透性较差、口服吸收慢、生物利用度低的银杏黄酮选择了微丸这一剂型。将自乳化技术和微丸合二为一能更好地达到预期的效果。

在实验中, 筛选自微乳的处方是最核心的部分, 通过银杏黄酮在不同油相、乳化剂和助乳化剂

中溶解度的测定筛选出了蓖麻油、聚山梨酯-80 和无水乙醇, 但在下一步的实验中却发现并不能形成自微乳, 通过大量文献的查阅, 考虑到可能是油相的问题, 故选择了溶解度次之的 IPM。但不足的是对于其他乳化剂和助乳化剂未进行相应的考察, 有待于进一步的研究和探索。通过实验最终选定了 IPM、聚山梨酯-80 和无水乙醇作为油相、乳化剂和助乳化剂。通过绘制三元相图得到了聚山梨酯-80 和无水乙醇的最佳比例为 3:1, 再通过自微乳粒径、Zeta 电位以及载药量的测定最终确定了自微乳的处方。在载药量的测定中发现自微乳中所含的银杏黄酮的量较低, 分析其主要原因所用的可能是银杏黄酮组分原料本身纯度过低, 仅含 24% 得总黄酮, 导致最终载药量低下, 这说明, 现代组分中药制剂的发展过程中离不开组分纯化和优化技术。

挤出滚圆法制备微丸方法简单、可控性强, 微丸直径由挤出孔板决定, 颗粒的直径大小相同, 散带小, 造粒后球粒内的药量均匀, 因此本实验采用挤出滚圆法, 在从自微乳制成微丸的过程中也需要考虑多种因素, 例如制备湿润均匀的物料软材, 软材应该具有一定的可塑性, 微晶纤维素因其较高的吸湿能力, 是挤出滚圆的常用辅料, 因此实验中选择微晶纤维素, 银杏黄酮自微乳作为自身黏合剂, 通过大量的文献查阅以及预试验筛选出了辅料吸附量在 20 g 以上才能成丸, 而在银杏黄酮自微乳自身黏合剂加到 80 g 时, 软材成型困难, 最终考察该范围内成丸状态, 采用相应的制剂考察的方法对自微乳以及微丸都进行了体外评价, 结果显示优化处方及工艺都可行, 为今后中药释药方面的研究提供一定的参考。

参考文献

- [1] 夏海建. 基于组分性质银杏黄酮与内酯多单元释药系统的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [2] 朱红, 高尔, 王德伟, 等. 银杏黄酮的药学研究进展 [J]. 食品与药品, 2005, 7(2): 4-7.
- [3] 熊颖, 刘启德, 赖乐, 等. 银杏酮酯口服自微乳化给药系统的制备 [J]. 药学报, 2009, 44(7): 803-808.
- [4] 陈宴, 郎朗天, 操锋, 等. 微丸制备工艺研究进展 [J]. 药学进展, 2012, 36(8): 362-369.
- [5] 刘丹, 贾晓斌, 萧伟. 基于“组分结构”理论对不同厂家银杏叶提取物中黄酮类活性成分的对比研究 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 170-173.
- [6] 王志远. 尼群地平自微乳化给药系统及其固体制剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.

- [7] 李洪松, 张学顺, 傅春升, 等. 苦参碱自微乳化制剂的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 414-419.
- [8] 崔淑霞. 长春西汀自微乳化给药系统及其固体化制剂的设计与评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [9] Hamstra R S, Tromp A F. Method for the preparation of feed pellets: US, US6083541 [P]. 2000-07-04.
- [10] Verstraete G, Jaeghere W D, Vercruysse J, *et al.* The use of partially hydrolysed polyvinyl alcohol for the production of high drug-loaded sustained release pellets via, extrusion-spheronisation and coating: *In vitro*, and *in vivo*, evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2017, 517(1/2): 88-95.
- [11] 刘 丹, 田 燕, 张振海, 等. 银杏内酯组分自微乳释药系统的制备及各成分溶出行为相似度分析 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3798-3804.
- [12] 刘 丹, 张振海, 陈小云, 等. 银杏内酯组分固体分散体微丸释药单元的制备 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 1002-1006.
- [13] 朱孟夏, 涂颖秋, 刘 会, 等. 缓控释制剂评价方法的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2014(2): 537-541.
- [14] 陈盛君, 朱家壁. 缓控释微丸制剂的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2004, 31(3): 177-181.