

- and mitochondrial dysfunction in stroke and neurodegenerative diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015(1): 964518.
- [5] Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9(6): 1397-1406.
- [6] Majláth Z, Török N, Toldi J, *et al.* Memantine and kynurenic acid: current neuropharmacological aspects[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(2): 200-209.
- [7] Xu B, Li XX, He GR, *et al.* Luteolin promotes long-term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral hypoperfused rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/3): 99-105.
- [8] Xu J, Wang Y, Li N, *et al.* L-3-n-butylphthalide improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(7): 2424-2429.
- [9] Barinaga M. Is apoptosis key in Alzheimer's disease? [J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1303-1304.
- [10] 孙楠, 郝景茹, 孙凯, 等. 美金刚保护缺血神经元分子机制的研究[J]. *徐州医学院学报*, 2013, 33(7): 494-495.
- [11] Camarasa J, Rodrigo T, Pubill D, *et al.* Memantine is a useful drug to prevent the spatial and non-spatial memory deficits induced by methamphetamine in rats[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(5): 450-456.
- [12] Lukoyanov NV, Paula-Barbosa MM. Memantine, but not dizocilpine, ameliorates cognitive deficits in adult rats withdrawn from chronic ingestion of alcohol[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 309(1): 45-48.
- [13] Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Memantine improves spatial learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(2): 677-682.
- [14] Rueda N, Llorens-Martin M, Flórez J, *et al.* Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 277-290.
- [15] Saab BJ, Luca RM, Yuen WB, *et al.* Memantine affects cognitive flexibility in the Morris water maze[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(3): 477-482.

[收稿日期]2015-12-28

熊果酸脂肪乳注射液的制备及体外评价

宋莉, 李亚君, 王春侠 (徐州医药高等专科学校制药工程系, 江苏 徐州 221116)

[摘要] 目的: 制备熊果酸脂肪乳注射液, 并对其理化性质进行评价。方法: 采用高压均质法制备熊果酸脂肪乳注射液, 考察脂肪乳的粒径分布、Zeta 电位和微观形态, 并初步研究熊果酸脂肪乳的稳定性。结果: 熊果酸脂肪乳注射液的平均粒径为 (203.6 ± 37.1) nm, Zeta 电位为 (-36.5 ± 3.6) mV; 透射电镜显示脂肪乳注射液粒径均一, 呈球状分布。稳定性研究结果表明, 熊果酸脂肪乳在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%$ 条件下放置 6 个月内稳定。结论: 高压均质法制备熊果酸脂肪乳注射液工艺简单易行, 有望应用于工业化生产。

[关键词] 熊果酸; 脂肪乳; 高压均质法

[中图分类号] R944.1 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2016)18-1550-06 DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacyj.2016.18.04

Preparation and *in vitro* evaluation of ursolic acid lipid emulsion injection

SONG Li, LI Ya-jun, WANG Chun-xia (Department of Pharmaceutical Engineering, Jiangsu Xuzhou Pharmaceutical Vocational College, Jiangsu Xuzhou 221116, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare ursolic acid lipid emulsion injection and evaluate its physicochemical properties. **METHODS** Ursolic acid lipid emulsion injection was prepared by high pressure homogenization methods. Lipid emulsion was evaluated by various physicochemical properties, such as particle size distribution, Zeta potential and morphology. Long term stability was studied. **RESULTS** Particle size distribution and Zeta potential of ursolic acid lipid emulsion were (203.6 ± 37.1) nm and (-36.5 ± 3.6) mV, respectively. Lipid emulsion was small and spherical with smooth surface as seen under transmission electron microscope. Long term stability study showed that lipid emulsion was stable for up to 6 months after storage at $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%$. **CONCLUSION** The preparation technology of ursolic acid lipid emulsion injection by high pressure homogenization methods is feasible, and the technology can be used in industrial production.

KEY WORDS: ursolic acid; lipid emulsion; high pressure homogenization methods

熊果酸(ursolic acid, UA)是从夏枯草、陆英、山楂、枇杷叶、山茱萸、吕贞子、车前草、金钱草等多种中草药中提取分离得到的一种五环三萜类化合物^[1], 具有特殊的气味。近年来研究表明, UA 具有

[基金项目] 徐州市 2015 年度教师个人课题(编号: G150999) [作者简介] 宋莉, 女, 学士, 讲师, 研究方向: 生物药物, 电话: 0516-82559008, E-mail: songlidr@163.com

抗肝炎、抗肿瘤、抗溃疡、抗菌、降低血糖等多种药理活性^[2-4],且毒副作用低,不良反应少,得到广泛关注^[5-7]。然而,由于熊果酸在水中的溶解度极低(仅为 $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[8],很大程度上限制了其在临床上的应用^[9-10]。

脂肪乳注射液是一种水包油(O/W)型乳剂,其处方组成通常为植物油、乳化剂、甘油和水。脂肪乳作为一种新型给药系统^[11-14],具有提高难溶性药物的溶解度;注射给药患者耐受性好,安全性高;具有一定的靶向性;能耐受热压灭菌,稳定性好;工业化生产条件成熟等优点^[15],目前在国内外已有多种注射用脂肪乳上市^[16]。本研究将熊果酸制备成脂肪乳,为熊果酸新型给药系统的研究提供新思路。

1 材料

1.1 仪器 伊卡高速剪切机(德国伊卡集团公司); NanoGenizer型高压均质机(苏州微流纳米生物技术有限公司);冷冻离心机(日本日立公司);安捷伦 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);电子天平(德国赛多利斯集团公司);

Nicomp380 Z3000激光粒度测定仪(苏州微流纳米生物技术有限公司);透射电镜(日本电子公司)。

1.2 试剂 熊果酸(西安飞达生物技术有限公司,批号 150301,含量 90.0%);熊果酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110742-201421,含量 93.8%);注射用大豆油(铁岭北亚药用油有限公司);中链三酰甘油(德国 Lipoid 公司);中长链混合三酰甘油(德国 Lipoid 公司);玉米油(苏州捷易龙贸易有限公司);红花油(苏州捷易龙贸易有限公司);蛋黄卵磷脂 PL-100M(上海艾韦特医药有限公司);蛋黄卵磷脂 E80(德国 Lipoid 公司);蛋黄卵磷脂 PC-98T(德国 Lipoid 公司);注射用甘油(浙江遂昌惠康药业有限公司);油酸钠(德国 Lipoid 公司);注射用水(自制);乙腈(默克公司,色谱纯);其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

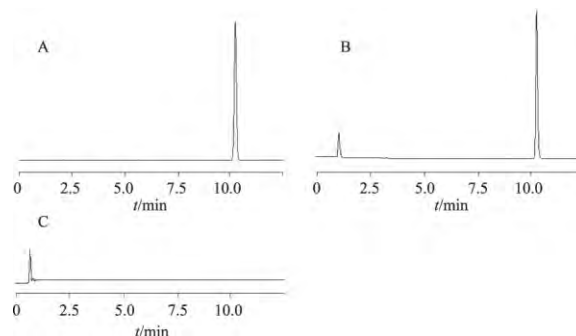
2.1 方法学考察

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Hypersil ODS C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.3%磷酸溶液(85:15);流速:1.0 mL \cdot min⁻¹;检测波长:210 nm;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;进样量:20 μL 。

2.1.2 对照品溶液制备 称取15.0 mg熊果酸对照品,精密称定,加入50 mL量瓶中,先加入少量乙腈振荡溶解,再加入流动相定容,摇匀,作为对照品贮备液(300.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。精密移取5.0 mL对照品贮备液至100 mL量瓶中,加入流动相定容,摇匀,即得熊果酸对照品溶液(含熊果酸15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

酸对照品溶液(含熊果酸15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

2.1.3 供试品溶液制备 精密移取1.5 mL熊果酸脂肪乳至100 mL量瓶中,先加入少量乙腈,振荡破乳,待溶液澄清后过0.22 μm 微孔滤膜,即得熊果酸供试品溶液。另取处方量的辅料混合均匀,按上述配制方法配制供试品溶液。液相图谱见图1。



A. 对照品溶液; B. 供试品溶液; C. 辅料溶液
A. reference solution; B. test solution; C. excipient solution

图1 高效液相色谱图
Fig 1 Chromatograms of HPLC

2.1.4 线性关系 称取15.0 mg熊果酸对照品,精密称定,加入50 mL量瓶中,先加入少量乙腈振荡溶解,再加入流动相定容,摇匀,作为对照品贮备液(300.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。精密量取对照品贮备液,用流动相稀释成含有熊果酸质量浓度为1.5, 3.0, 6.0, 15.0, 30.0, 60.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液,精密吸取上述各标准溶液20 μL ,进样测定,记录色谱峰面积。以熊果酸质量浓度(C , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对色谱峰面积(A)作线性回归,得回归方程为: $A = 19\ 381C - 4\ 265.8$ ($r = 0.999\ 9$),结果显示,熊果酸在1.5~60.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内与色谱峰面积线性关系良好。

2.1.5 重复性试验 按“2.1.2”项下制备6份对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件重复进样6次,进行重复性试验。结果显示,熊果酸的RSD为0.94%,表明重复性较好。

2.1.6 回收率试验 按制剂处方量的80%, 100%, 120%比例精密称取熊果酸对照品,每组3份,加入辅料,配制成低、中、高浓度的回收率试验溶液,进样测定,计算熊果酸的回收率。结果显示,低、中、高3个浓度的平均回收率为99.2%,RSD为1.15% ($n = 9$),表明回收率良好。

2.2 熊果酸脂肪乳的制备

2.2.1 处方组成 参考已上市销售的脂肪乳的经典处方组成并结合本实验的前期研究结果,初步确定熊果酸脂肪乳的处方组成:熊果酸为1.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,油相为100.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,蛋黄卵磷脂为12.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,甘油为22.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,油酸钠为0.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2.2 熊果酸脂肪乳的制备工艺 (1)将处方量的熊果酸加入到油相中,于 75 °C 水浴条件下搅拌溶解,再称取处方量的蛋黄卵磷脂加入到上述油相中,氮气保护,加热溶解;(2)依次将处方量的油酸钠和甘油加入到一定量的注射用水中,搅拌溶解,在 75 °C 水浴中保温,制得水相;(3)将高速剪切机刀头放入到水相中,开启机器(转速设置为 20 000 r·min⁻¹),将含药油相缓慢加入到水相中,加入完毕后持续剪切处理 10 min,制得初乳^[17];(4)将初乳的 pH 值调至 6.0 左右,再用注射用水稀释至全量,转移至高压均质机中,在一定的压力和均质次数下进行均质处理,最终得到熊果酸脂肪乳;(5)将脂肪乳分装到安瓿瓶中,充氮气,封口,121 °C 高压灭菌 15 min,冷水浴迅速降温即得。

2.3 熊果酸脂肪乳注射液的辅料筛选

2.3.1 植物油的筛选 按照《中国药典》2015 年版二部附录溶解度测定法测定熊果酸在不同种类植物油中的溶解度。具体操作:取过量的熊果酸分别置于大豆油、玉米油、红花油、中链三酰甘油、中长链混合三酰甘油中,置于 37 °C 恒温摇床振摇 3 d,6 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,精密吸取上清液,加乙腈稀释至一定浓度,按照“2.1.1”项下的色谱条件进样测定,计算熊果酸在各植物油中的饱和溶解度,结果见表 1。

表 1 熊果酸在不同种类植物油中的饱和溶解度 (n=3)
Tab 1 Saturation solubility of ursolic acid in different vegetable oils (n=3)

名称	溶解度/mg·g ⁻¹
大豆油	0.86±0.07
玉米油	0.68±0.09
红花油	1.12±0.11
中链甘油三酯	1.84±0.16
中长链混合甘油三酯	1.36±0.06

实验结果表明,熊果酸在中链三酰甘油中的溶解度最大,为(1.84±0.16)mg·g⁻¹,因此本试验选择中链三酰甘油作为熊果酸脂肪乳注射液的油相。

2.3.2 蛋黄卵磷脂种类的筛选 本试验分别选用注射级别的 E80, PL-100M, PC-98T 3 种蛋黄卵磷脂作为制备熊果酸脂肪乳注射液的乳化剂^[18],筛选出乳化剂型号。参考市售各脂肪乳,本文乳化剂用量选择 1.2% (m/m)。按照“2.2”项下熊果酸脂肪乳制备工艺,分别以 E80, PL-100M, PC-98T 为乳化剂制备熊果酸脂肪乳。以乳剂外观、粒径和 PdI 为指标,确定选择熊果酸脂肪乳所用蛋黄卵磷脂的种类。见表 2。

实验结果表明,使用蛋黄卵磷脂 PC-98T 制备的熊果酸脂肪乳不稳定,静置出现分层;使用蛋黄卵磷脂 E80 制备的熊果酸脂肪乳静置未出现分层现

象,但液面可见少量油滴,且粒径分布较大;而使用蛋黄卵磷脂 PL-100M 制备的熊果酸脂肪乳,未见到分层和漂油现象出现,粒径分布和 PdI 值较小,因此本研究选择蛋黄卵磷脂 PL-100M 作为乳化剂。

表 2 蛋黄卵磷脂种类的筛选 (n=3)

Tab 2 Screening experiment of egg yolk lecithin (n=3)

蛋黄卵磷脂类型	外观	粒径/nm	PdI
E80	乳白色,液面可见少量油滴	367.6±68.9	0.372
PL-100M	乳白色,无油滴	196.4±42.7	0.241
PC-98T	分层	ND	ND

2.4 包封率的测定 根据文献^[19]报道,本试验使用低温超速离心法测定包封率。

(1)脂肪乳中药物总量的测定:精密移取 2 mL 熊果酸脂肪乳至 50 mL 量瓶中,加入乙腈适量破乳,定容,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样检测,计算药物总浓度。

(2)脂肪乳中游离药物含量的测定:精密移取熊果酸脂肪乳 5 mL,置于低温超速离心机中,以 55 000 r·min⁻¹ 离心 2.0 h,取下层澄清溶液 1 mL 至 25 mL 量瓶中,加入乙腈稀释,定容,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,进样检测,计算游离药物浓度。

$$\text{计算公式: } EE(\%) = (1 - A \times \frac{C_w}{C_t}) \times 100\%$$

式中:A 为脂肪乳中水相所占比例;C_w 为游离熊果酸浓度;C_t 为熊果酸总浓度。

2.5 熊果酸脂肪乳注射液制备工艺考察^[20]

2.5.1 均质压力对脂肪乳性质的影响 按照“2.2”项下方法制备熊果酸脂肪乳初乳 6 份,将制备好的脂肪乳初乳分别于 400, 600, 800, 1 000, 1 200, 1 400 bar (1 bar=100 kPa) 的压力下均质 8 次,以粒径分布为评价指标,筛选出制备熊果酸脂肪乳最佳的均质压力。见图 2。

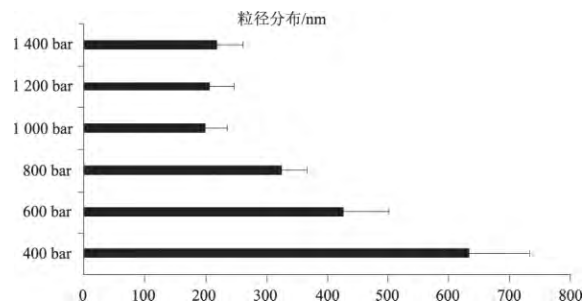


图 2 均质压力对脂肪乳粒径分布的影响 (n=3)
Fig 2 Effects of homogenization pressure on particle size of lipid emulsion (n=3)

由实验结果可知,在相同均质次数下,增加均质压力,熊果酸脂肪乳的粒径降低,继续增加均质压力达到 1 000 bar 后,脂肪乳粒径达到最小值,因此确定均质压力为 1 000 bar。

2.5.2 均质次数对脂肪乳性质的影响 按照“2.2”项下方法制备熊果酸脂肪乳初乳 1 份,将制备好的脂肪乳初乳在 1 000 bar 均质压力下均质,并分别在均质第 2,4,6,8,10 次测定脂肪乳的粒径分布,以粒径分布为评价指标,筛选出制备熊果酸脂肪乳较为合适的均质次数。见图 3。

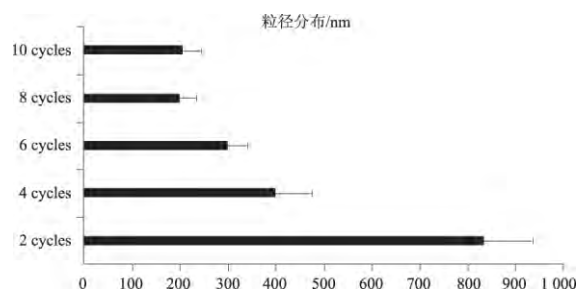


图 3 均质次数对脂肪乳粒径分布的影响($n=3$)
Fig 3 Effects of homogenization times on particle size of lipid emulsion ($n=3$)

由实验结果可知,在相同均质压力下,增加均质次数,熊果酸脂肪乳粒径减小,经 8 次均质后,熊果酸脂肪乳粒径基本维持在 200 nm 左右,继续增加均质次数未能减小粒径,因此确定均质次数为 8 次。

2.5.3 灭菌工艺对脂肪乳性质的影响 脂肪乳属于热力学不稳定体系,灭菌条件选择不当容易造成脂肪乳的破裂、分层,因此需对灭菌工艺进行考察。通常的湿热灭菌条件有 100 °C 45 min, 115 °C 30 min 和 121 °C 15 min 3 种方式。本研究以熊果酸脂肪乳灭菌前后包封率、粒径分布、PdI、Zeta 电位、pH 变化值(Δ pH)为评价指标,筛选出合适的灭菌工艺。见表 3。

实验结果表明,在 100 °C/45 min 和 115 °C/30 min 的灭菌条件下都会对熊果酸脂肪乳的稳定性产生很大破坏作用,脂肪乳或者出现分层,或者出现油滴;在 121 °C/15 min 的灭菌条件下,熊果酸脂肪乳的理化性质较为稳定,未出现分层和漂油现象。因此确定熊果酸脂肪乳的灭菌工艺为 121 °C/15 min。

2.6 熊果酸脂肪乳的制备工艺验证及评价

按照表 4 熊果酸脂肪乳注射液的处方采用“2.2”项下方法制备脂肪乳初乳 3 份,将 pH 值调节至 6.0 左右,用注射用水稀释定容至全量,将初乳转移至高压均质机中,在 1 000 bar 的均质压力下均质

表 3 灭菌工艺对脂肪乳理化性质影响($n=3$)
Tab 3 Effects of sterilization process on physicochemical properties of lipid emulsion ($n=3$)

灭菌工艺 参数	评价指标					
	外观	包封率/%	粒径分布/nm	电位/mV	pH	Δ pH
灭菌前	乳白色	96.5±2.7	235.2±40.6	-36.9±3.2	6.41	/
100 °C/45 min	分层	ND	ND	ND	ND	/
115 °C/30 min	可见少量油滴	94.1±1.8	362.0±53.9	-32.5±2.9	5.57	0.84
121 °C/15 min	乳白色	95.8±2.0	206.6±37.1	-35.1±2.6	6.26	0.15

表 4 熊果酸脂肪乳注射液处方组成

Tab 4 Formulation composition of ursolic acid lipid emulsion

成分	mg·mL ⁻¹	% (m/V)	作用
熊果酸	1.0	0.1	主药
中链三酰甘油	100	10.0	油相
蛋黄卵磷脂	12	1.2	乳化剂
甘油	22.5	2.25	等渗剂
油酸钠	0.5	0.05	稳定剂
NaOH/HCl	q. s.	—	pH 调节剂
注射用水	加至 5.0 mL	100.0	水相

8 次,即制备成熊果酸脂肪乳。将脂肪乳分装到安瓿瓶中,充氮气,封口,121 °C 高压灭菌 15 min,冷水浴迅速降温,即得。

2.6.1 熊果酸脂肪乳注射液粒径分布及 Zeta 电位测定 取 3 批熊果酸脂肪乳适量,加入适量纯化水稀释后用 ZetaSizer 2000HS 激光粒度测定仪测定其粒径分布和 Zeta 电位。见图 4。

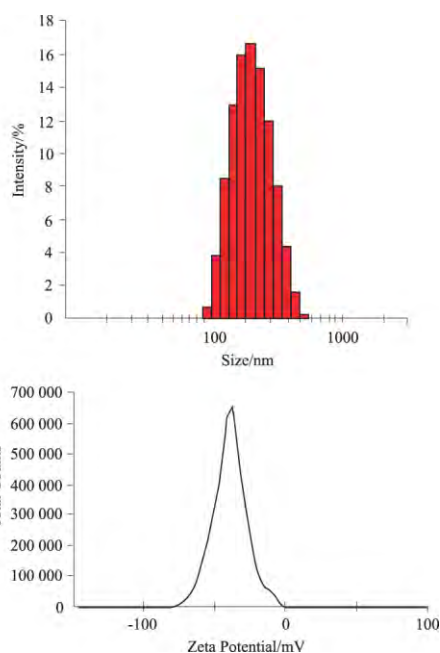


图 4 熊果酸脂肪乳粒径分布和 Zeta 电位
Fig 4 Particle size distribution and zeta potential of lipid emulsion

3 批熊果酸脂肪乳的平均粒径为 (203.6 ± 37.1) nm, Zeta 电位为 (-36.5 ± 3.6) mV。

2.6.2 透射电镜观察 取熊果酸脂肪乳样品少许均匀铺展在铜网上,滴加 2% 的磷钨酸水溶液负染 10 min,自然干燥后,取出铜网,在透射电镜下观察熊果酸脂肪乳的表面形态与结构。见图 5。

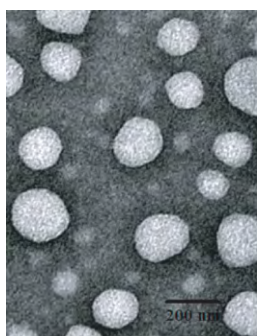


图 5 熊果酸脂肪乳的透射电镜照片(×20 000)
Fig 5 TEM photograph of lipid emulsion (×20 000)

由透射电镜照片可知:制备的熊果酸脂肪乳大小较为均匀,呈圆整、规则球形,熊果酸脂肪乳粒径大部分在 200 nm 左右。

2.7 稳定性考察 考察熊果酸脂肪乳在加速条件(40 °C/75%)和长期条件(25 °C/60%)下的稳定性,稳定性研究周期为 6 个月,分别在 0,1,2,3,6 个月取样,检测熊果酸脂肪乳的平均粒径、PdI、Zeta 电位和 pH 等理化性质,考察熊果酸脂肪乳的稳定性。结果见表 5。

实验结果表明,熊果酸脂肪乳在加速(40 °C/75%)条件下放置 1 个月后,粒径分布显著增加,当放置 2 个月后,在液面出现油滴,说明脂肪乳在加速(40 °C/75%)条件下不稳定;熊果酸脂肪乳在长期(25 °C/60%)条件下放置 6 个月,平均粒径、PdI、Zeta 电位、pH 值基本未发生变化,说明脂肪乳在长期稳定性条件下放置稳定性较好。

3 讨论

本试验参照文献使用低温超速离心法测定熊果酸脂肪乳的包封率,通过测定游离药物浓度和脂肪乳中药物总浓度计算熊果酸脂肪乳的包封率。在实验过程中,作者筛选了不同的离心条件,当离心速度低于 50 000 r·min⁻¹,离心时间小于 1.5 h 时,油水两相不能达到较好地分离,水相中会出现略带乳光的现象,会导致测得的水相药物浓度偏大,包封率偏小的结果。因此本试验采用 55 000 r·min⁻¹ 离心 2.0 h 的操作方法测定熊果酸脂肪乳的包封率。

粒径是评价脂肪乳的一个重要指标,通常分散

表 5 熊果酸脂肪乳稳定性实验结果(n=3)
Tab 5 Stability results of lipid emulsion (n=3)

测定周期	40 °C/75%				25 °C/60%			
	粒径/nm	PdI	电位/mV	pH	粒径/nm	PdI	电位/mV	pH
0	209.1±41.6	0.202±0.037	-36.8±4.1	6.17	209.1±41.6	0.202±0.037	-36.8±4.1	6.17
1	347.9±62.4	0.281±0.049	-34.6±3.6	6.29	201.5±37.2	0.219±0.051	-38.1±5.2	6.13
2	/	/	/	/	212.6±52.1	0.207±0.037	-35.7±3.3	6.22
3	/	/	/	/	216.8±49.8	0.200±0.052	-37.7±2.3	6.11
6	/	/	/	/	221.0±46.8	0.217±0.044	-38.1±4.2	6.15

注:“/”液面漂浮油滴,未进行检测

体系的粒径小而均匀是该体系物理稳定性好的保证。Zeta 电位同样是评价脂肪乳稳定性的另一个重要指标,Zeta 电位越高,脂肪乳间的电荷作用力越大,越不易相互吸引而发生凝聚,稳定性越好。本研究制备的熊果酸脂肪乳平均粒径为(203.6±37.1)nm,Zeta 电位为(-36.5±3.6)mV,有利于熊果酸脂肪乳的稳定性。

参考文献:

- [1] 王鹏,张忠义,吴忠.熊果酸在药用植物中的分布及药理作用[J].中药材,2000,23(11):717-719.
- [2] 孟艳秋,陈瑜,王赓,等.熊果酸的研究进展[J].中国新药杂志,2007,16(1):25-27.
- [3] 赵志栋,高宁.熊果酸抗肿瘤作用分子机制的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(24):1969-1972.
- [4] 李迪,王冠梁,山梦雅,等.熊果酸对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗模型 CAP 表达的影响[J].中西医结合学报,2012,10(8):886-893.
- [5] 邹盛勤,陈武,伍晓春.熊果酸滴丸的制备工艺优化[J].中国医院药学杂志,2009,29(2):103-105.
- [6] 祁雯,陈明,姜嫣嫣,等.4 种熊果酸固体分散体的体外特性[J].中国医院药学杂志,2013,32(2):108-111.
- [7] 齐娜,刘广,廖迎,等.熊果酸脂质体的制备及体外释放特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):28-31.
- [8] 林杭娟,钦富华,高建青.熊果酸平衡溶解度和油水分配系数的测定[J].中国现代应用药学,2012,29(7):635-637.
- [9] 赖玲,杨光,杨昕.熊果酸固体分散体的制备与体外溶出度测定[J].医药导报,2005,24(6):517-518.
- [10] 欧晓霞,汪征明,封亮.熊果酸自微乳的制备及其生物利用度[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(1):36-39.
- [11] 孟玉芳,龚明涛,张钧寿.含药静脉注射用脂肪乳剂的研究进展[J].中国医药工业杂志,2004,35(9):558-560.
- [12] 谷福根,吴春芝,刘红在.我国药用静脉注射乳剂的研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(16):1415-1421.
- [13] 王丁丁,陈建明,张仰眉.药用静脉注射乳剂的研究进展[J].药学服务与研究,2005,5(4):157-159.
- [14] 刘英波,李江.苗药大果木姜子油口服乳剂的研制[J].中国医院药学杂志,2013,33(18):1364-1366.
- [15] Ren T, Cong L, Wang Y. Lipid emulsions in parenteral nutrition: current applications and future developments [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(11): 1533-1549.
- [16] 梁新丽,赵国巍,刘红宁,等.静脉注射用载药脂肪乳的应用及研究近况[J].世界中医药,2015,10(3):327-330.
- [17] 俞发,马守栋,李明春,等.尼莫地平脂肪乳初乳制备工艺的优选[J].中国医院药学杂志,2009,29(18):1581-1582.
- [18] 赵明明,苏敏,唐星.载药脂肪乳注射液的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2010,27(12):1014-1022.

[19] Mac Fie J. The development of fat emulsion[J]. Nutrition, 1999, 15(7-8): 641-645.

药学杂志, 2001, 21(5): 266-268.

[收稿日期]2015-12-07

[20] 邓大明, 朱惠蕾, 赵剑. 脂肪乳剂的工艺研究[J]. 中国医院

苦参碱缓释微球的制备及体外释药研究

何伟¹, 洪怡², 李红艳², 古禹², 薛大权² (1. 武汉市第一医院药剂科, 湖北 武汉 430022; 2. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065)

[摘要] 目的:制备苦参碱缓释微球并考察其体外释放度。方法:采用正交试验设计,优选处方,乳化-固化法制备苦参碱微球,对其包封率、形态、粒径及体外释药性质进行了研究。结果:苦参碱白蛋白微球平均粒径为12.64 μm,大小均匀。平均包封率为79.60%±0.98%。体外释放符合零级方程,t_{1/2}为46.8 h。结论:苦参碱缓释微球制备方法简便,缓释效果好。

[关键词] 苦参碱;缓释;微球;体外释药

[中图分类号] R944.9 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2016)18-1555-04 DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacyj.2016.18.05

Study on preparation and release characteristics *in vitro* of matrine in delayed-release micro-sphere

HE Wei¹, HONG Yi², LI Hong-yan², GU Yu², XUE Da-quan² (1. Department of Pharmacy, Wuhan No. 1 Hospital, Hubei Wuhan 430022, China; 2. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Wuhan 430065, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To prepare matrine microsphere of delayed release and study release characteristics *in vitro* of matrine in microsphere of delayed release. **METHODS** Prescription was designed by orthogonal assay, microspheres were made by emulsification-solid method, and entrapment rate, appearance, particle size and release characteristics *in vitro* were measured. **RESULTS** Mean size of matrine microsphere was 12.64 μm and distribution of particle size was uniform. Entrapment rate of matrine microsphere was 79.60%±0.98%. Release characteristics *in vitro* agreed with zero equation and t_{1/2} was 46.8 h. **CONCLUSION** This preparing method of matrine microsphere is simple and delayed release is obvious.

KEY WORDS:matrine; delayed release; microsphere; release characteristics *in vitro*

苦参碱是从豆科植物苦豆子、苦参及山豆根中提取的一种生物碱,具有镇痛、免疫抑制、抗心律失常、抗肿瘤等药理作用^[1]。苦参碱在抗肿瘤方面的作用越来越受到人们关注,大量研究表明苦参碱对肺癌、胃癌、结肠癌、白血病、卵巢癌、前列腺癌等均有一定的效果^[2-3]。目前应用于临床的主要有注射剂、普通片剂及胶囊剂等剂型。但是普通制剂药效持续时间短,需多次给药,且给药剂量大,从而导致血药浓度波动大,产生较大的毒副作用^[4]。因此对其剂型进行改进,可以减少血药浓度的波动,降低药物的不良反应。

微球作为新型的给药载体,其在提高药物稳定性、生物利用度,尤其在药物缓控释、靶向方面优势明显^[5]。白蛋白作为药物载体是近年来的研究热点。白蛋白免疫原性低,生物可降解性、生物相容性

好,且分子扭曲成团状,具网状空隙,有利于药物镶嵌其中^[6]。以白蛋白为载体,将苦参碱制成微球制剂,能提高其稳定性,延长其在体内的作用时间,减少血药浓度的波动,达到缓释效果,从而降低药物的不良反应,也为连接叶酸、单抗^[7]等而使微粒具有主动靶向的抗肿瘤作用而打下研究基础。本研究将传统中医药与现代生物技术的结合,对苦参碱微球的制备及体外释放进行考察,为苦参碱的开发利用提供参考。

1 材料

1.1 仪器 DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司);LD5-10 型低速离心机(北京医用离心机厂,RCF 5 1 8 0 × g);6 5 1 0-LV 型扫描电镜(日本电子);Nicomp380 Z3000 粒度分析仪(苏州微流纳米生物技术有限公司);FA 3 1 0 4 N 型

[作者简介] 何伟,男,硕士,主管药师,研究方向:药物新剂型与新技术,电话:027-85332289,Email:tiger.hw@163.com [通讯作者] 薛大权,男,教授,研究方向:药物新剂型与新技术,电话:027-68890103,E-mail:hxr111@126.com