

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版.一部)[S]. 2010: 81.
- [2] ZHENG W F. Study on *in vivo* antiviral activity of four diterpenoids from ethanol extracts of *Euphorbia kansui* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2004, 35(1): 65-68.
- [3] ZHENG W F, CHEN C F, ZHU A H, et al. Screening for antiviral fractions from ethanol extract of *Euphorbia kansui* Liou [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2002, 24(5): 362-365.
- [4] SHU X Y, DING A W. Progresses in studying processing and its chemical composition, pharmacological effect of *Euphorbia kansui* [J]. J China Pharm(中国药房), 2007, 18(24): 1904-1906.
- [5] ZHENG L L, WU D S. Research and application of zebrafish in experimental animal [J]. J Nanhua Univ(Med Ed)(南华大学学报: 医学版), 2008, 36(2): 249-251.
- [6] HEIJNE W H, KIENHUIS A S, VAN OMMEN B, et al. Systems toxicology: applications of toxicogenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics in toxicology [J]. Expert Rev Proteomics, 2005, 2(5): 767-780.
- [7] SPITSBERGEN J M, KENT M L. The state of the art of the zebrafish model for toxicology and toxicologic pathology research-advantages and current limitations [J]. Toxicol Pathol, 2003, 31(Suppl): 62-87.
- [8] TERAOKA H, DONG W, HIRAGA T. Zebrafish as a novel experimental model for developmental toxicology [J]. Congenit Anom (Kyoto), 2003, 43 (2): 123-132.
- [9] WANG J J, XU C, TU Y J, et al. Experimental research and application of zebrafish and embryos in toxicology [J]. Asian J Ecotoxicology(生态毒理学报), 2007, 2(2): 123-135.
- [10] JIANG W, WANG X M, TANG Y P, et al. Preliminary observation on acute toxicity of differnt kansui extraction zebrafish [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2012, 28(1): 53-56.
- [11] UEMURA D, CHEN H. Isolation and structure of 20-deoxy-ingenol new diterpene, derivatives and ingenol derivative obtained from kansui [J]. Tetrahedron Lett, 1974, 29(15): 2527-2528.
- [12] WANG L Y, WANG N L, YAO X S, et al. Diterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* and their *in vitro* effects on the cell division of *Xenopus* (2) [J]. Chem Pharm Bull, 2003, 51(8): 935-941.
- [13] WANG L Y. Research of chemical constituents and biological activity from *Euphorbia kansui* [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学), 2003.
- [14] LI Z J, LI L, GAO L, et al. Change of diterpenoids in different processed products of *Euphorbia kansui* [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2011, 33(12): 95-98.

收稿日期: 2012-05-22

克拉霉素缓释包衣微丸的制备及体外释放度研究

柳晓蕊^{1,2,3}, 章正赞^{1,2}, 贺周扬^{1,2}, 潘昕^{1,2*}, 吴传斌^{1,2*}(1.中山大学药学院, 广州 510006; 2. 广东省创新药物制剂工程技术研究中心, 广州 510006; 3.广州医学院附属肿瘤医院, 广州 510095)

摘要: 目的 制备克拉霉素缓释包衣微丸, 并对其体外释放度进行考察。方法 采用挤出滚圆技术制备克拉霉素含药微丸。以优化的丙烯酸树脂类 Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 混和水分散体为包衣材料, 采用流化床包衣技术, 制备缓释包衣微丸。考察自制缓释微丸的体外释药速率, 并与市售的克拉霉素缓释胶囊进行比较。结果 通过释药行为的评价, 得到优化的包衣处方为 5 : 1 的 Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 混和包衣材料, 其体外释放行为在不同的 pH 溶出介质中与市售制剂产品没有明显差异, 体外释药过程符合一级释放模型。结论 采用挤出滚圆和流化床技术, 以及优化的 Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 混和水分散体包衣材料, 成功制备了克拉霉素缓释包衣微丸。

关键词: 克拉霉素; 挤出滚圆; 流化床; 丙烯酸树脂; 缓释包衣微丸

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2013)01-0143-05

Preparation and *in Vitro* Release Study of Sustained-release Coated Pellets Containing Clarithromycin

LIU Xiaorui^{1,2,3}, ZHANG Zhengzan^{1,2}, HE Zhouyang^{1,2}, PAN Xin^{1,2*}, WU Chuanbin^{1,2*}(1.School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2.Guangdong Research Center for Drug Delivery Systems, Guangzhou 510006, China; 3.Guangzhou Medical University Cancer Institute and Hospital, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare sustained-release coated pellet containing clarithromycin, and to investigate its *in vitro* drug release behavior. **METHODS** Extrusion-spheronization technology was used to prepare clarithromycin-containing pellets. The drug contained pellets were coated with the optimized polymeric combination of Eudragit NE30D and Eudragit L30D-55 by

基金项目: 广东省创新药物制剂工程技术研究开发中心(2011B080100019)

作者简介: 柳晓蕊, 女, 硕士生 Tel: (020)39943343 E-mail: liuxiaorui1987@yahoo.cn *通信作者: 吴传斌, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (020)39943060 E-mail: cbwu2000@yahoo.com 潘昕, 女, 博士, 讲师 Tel: (020)39943060 E-mail: pxin_1385@163.com

using fluid-bed technology. *In vitro* drug release behavior of the coated pellets was studied and compared with the commercially available sustained-release capsules of clarithromycin. **RESULTS** There were no significant differences in different pH dissolution medium between the coated pellets and commercial products in drug release behavior, with optimized coating material as Eudragit NE30D and Eudragit L30D-55 at ratio of 5 : 1. The drug release mechanism of coated pellets was in accordance with first-order release model. **CONCLUSIONS** With extrusion- spherization and fluid-bed technology, the sustained-release coated pellets containing clarithromycin are successfully prepared by using the mixture aqueous dispersion of Eudragit NE30D and Eudragit L30D-55 as coating material.

KEYWORDS: clarithromycin; extrusion-spherization; fluid-bed; Eudragit; sustained-release coated pellets

克拉霉素(clarithromycin)是十四元环半合成红霉素衍生物,化学名为 6-*O*-甲基红霉素,其抗菌谱与红霉素相似,包括大多数革兰氏阳性菌和许多革兰氏阴性菌。与红霉素相比,克拉霉素对酸更加稳定,抗菌活性增强,口服的生物利用度提高,血药浓度增加,而且胃肠道的相容性也较好^[1-2],是临床常用的抗菌药物。

目前在国内上市的克拉霉素主要有普通片剂、胶囊剂及颗粒剂等剂型,且大多是传统制剂。克拉霉素的半衰期较短,需频繁服用,为提高患者依从性,其缓释制剂的发展甚为重要^[3]。近年来,随着现代医药工业的发展,以微丸制剂为代表的多单元给药系统以其独特的优越性,逐渐成为目前国际制药工业的研究热点之一^[4]。微丸作为一种多单元制剂,不但剂量分散,避免局部药物浓度过高,减少药物刺激和不良反应,而且释药速率稳定,可以提高生物利用度,减少个体差异^[5]。

本实验仿照国内唯一市售的克拉霉素缓释胶囊剂,自制了克拉霉素缓释包衣微丸,对其体外释放进行研究,并与市售制剂作对比。

1 材料与仪器

克拉霉素原料药(浙江贝得药业有限公司,批号: A0109120318);克拉霉素对照品(广州市药品检验所,批号: 130558-200902,纯度 98.5%);微晶纤维素(MCC,湖州展望药业有限公司);乳糖(lactose,荷兰 DMV 国际有限公司);聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30,深圳市优普惠药品有限公司);聚乙二醇 6000(PEG 6000,汕头市西陇化工厂有限公司);羟丙基甲基纤维素(HPMC E5,上海卡乐康公司);滑石粉(Talcum powder,上海跃江钛白化工制品有限公司);丙烯酸树脂水分散体(Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55,德国罗姆公司);市售克拉霉素缓释胶囊(康婷,参比制剂,广州柏赛罗药业有限公司,国药准字 H20051661,规格: 0.25 g);其他所用试剂均为分析纯。

E-50 S-250 型挤出滚圆机(重庆英格造粒干燥

设备有限公司); 92SM-202A 型电子天平(瑞士 Precisa 公司); PB-10 型 pH 计(德国赛多利斯); BT-1000 型综合粉体测定仪(丹东百特仪器有限公司); MM-20N 型多功能粉末处理装置(日本岗田精工株式会社); GPCG1.1 型流化床包衣设备(德国 GLATT 公司);智能溶出实验仪(天津北洋有限公司); CBM-10A vp plus 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); D-59302 型过筛机(HAVER&BOECKER 公司)。

2 方法与结果

2.1 分析方法的确立

2.1.1 含量测定 参照中国药典 2010 版二部附录 VD, 药物含量测定采用高效液相色谱法,在波长 210 nm 处测定,色谱柱为菲罗门 Phenomenex Gemini C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm),进样量 20 μL,流速 1 mL·min⁻¹。以克拉霉素浓度 *C* 为横坐标,峰面积 *A* 为纵坐标,结果标准曲线方程: $A=1.167 6C-0.216 1$, $r=0.999 9$ ($n=6$),克拉霉素在 200~1 500 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.1.2 体外释放度测定 取克拉霉素缓释微丸约 500 mg,按溶出度测定法(中国药典 2010 版二部附录 XC 第二法),以 pH 5.0 的醋酸盐缓冲液为溶出介质,转速为 50 r·min⁻¹,定时取溶出液 5 mL 滤过作供试品溶液,并及时补充新鲜的空白溶出介质 5 mL。

另取克拉霉素对照品适量,精密称定,加少量乙醇溶解后,用溶出介质稀释制成每 1 mL 中约含 55 μg 的溶液,作为对照品溶液。照上述含量测定方法,记录色谱图,按外标法计算溶出量。

2.1.3 释放数据的统计分析 本实验采用美国 FDA 推荐的相似因子法(f_2)来评价体外释放度^[6]。该法为一种距离系数法,基于各点间释放度差异大小进行计算,基本假设是实验制剂与对照制剂累计释放度差的平方和最小。公式如下:

$$f_2=50\log\left\{1+\frac{1}{n}\sum_{t=1}^n(Rt-Tt)\right\}$$

R_t 和 T_t 分别为参比制剂和实验制剂在 t 时间的累积释放百分率。 f_2 值 >50 , 表示两种制剂相似, 一般 f_2 值在 50~100 之间, f_2 值越大, 说明参比制剂和实验制剂的释放行为相似度越高^[7]。

2.2 克拉霉素缓释微丸的制备

2.2.1 含药微丸的制备 按处方将克拉霉素原料药和辅料以 25:17 的比例混合均匀, 以缓慢的速度向混匀的粉末中加入蒸馏水, 制成湿度适中的软材, 经过挤出筛网(孔径 0.8 mm)挤成细圆柱条状, 然后将其置于滚圆机内, 调整转速为 $1200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 滚圆时间达 5 min 时, 小丸滚圆完全。取出微丸于 60°C 烘箱中干燥 3 h 后筛分, 留 20~24 目的微丸备用。

2.2.2 缓释微丸的制备 取适量的致孔剂和滑石粉加入纯化水中, 用高速分散均质机均化 10 min, 得均匀混悬液, 将 Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55(占包衣液固体含量的 6%)缓慢加入上述混悬液中, 搅拌均匀, 过 80 目筛即得包衣液。调整流化床参数, 将制备的含药微丸置于流化床内, 预热后, 使微丸在 $22\sim 25^\circ\text{C}$ 下包衣至一定质量, 包衣结束后于 40°C 烘箱中老化 24 h 即得。

2.3 包衣处方因素的考察

2.3.1 包衣材料比例的选择 配制 Eudragit NE30D/Eudragit L30D-55 混合水分散体包衣液, 使二者的质量比分别是 1:1, 5:1, 10:1, 选择抗黏剂滑石粉和致孔剂 HPMC E5 的量分别为包衣液中聚合物的 100% 和 10%, 包衣增重 15%, 在 40°C 烘箱中老化 24 h, 对同一批含药微丸进行包衣, 测定体外释放度, 结果见图 1。

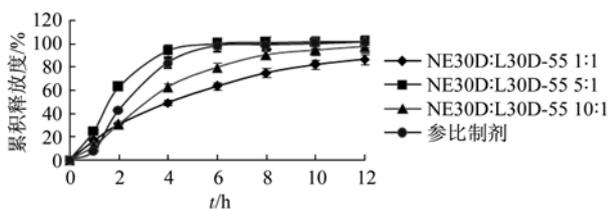


图 1 不同的包衣材料比例对释放速率的影响($n=3$)

Fig 1 The effect of different coating material ratio on the drug release rate ($n=3$)

结果显示, 比例在 5:1 的条件下, 释药效果良好, 与参比制剂释放曲线相近, 在比例为 1:1 和 10:1 的情况下, 药物释放或快或慢, 与参比制剂相差太大。在比例为 1:1 的条件下, Eudragit L30D-55 的比重加大, 使得包衣液的黏度增大, 易

堵塞管道, 而且包衣膜的机械强度变大, 造成过缓释药, 使之释药不完全; 但在比例为 10:1 时, Eudragit NE 30D 的比重变大, 药物释放主要是靠渗透作用释放, 使释药变慢。

2.3.2 致孔剂的用量 选择乳糖、PEG 6000 和 HPMC E5 作为致孔剂进行释放考察, 结果发现 HPMC E5 的致孔效果较好, 因此选用 HPMC E5 来作为微丸衣膜的致孔剂。加入分别相当于包衣液中聚合物量的 20%, 25%, 30% 的 HPMC E5 量, 对同一批微丸进行包衣, 使包衣增重相同, 测定药物的体外释放, 结果见图 2。

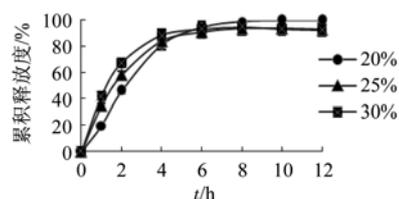


图 2 不同的 HPMC E5 量对释放速率的影响($n=3$)

Fig 2 The effect of different HPMC E5 content on the drug release rate ($n=3$)

由图 2 可见, 药物的释放度随着致孔剂用量的增加而增加, 加入包衣液中固体含量 25% 的时候, 微丸释药可以达到想要的缓释效果, 故选择 25% 作为致孔剂的用量。

2.3.3 抗粘剂滑石粉的用量 分别将相当于聚合物量 50%, 75% 和 100% 的滑石粉加入到包衣液中, 考察滑石粉不同量对包衣微丸的影响。由于 Eudragit NE30D 的成膜温度低, 当滑石粉的用量为聚合物量的 50% 及 75% 时, 包衣过程中微丸容易发生粘连, 且出现粘壁现象, 使包衣无法继续进行, 故最终确定包衣液中滑石粉的用量为聚合物量的 100%。

2.3.4 包衣增重的影响 通过控制包衣膜的厚度即包衣增重可以使缓释微丸达到理想的释放曲线。选择包衣增重分别为 10%, 15%, 20%, 对同一批微丸进行包衣, 其释放曲线见图 3。

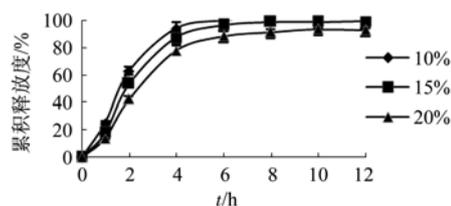


图 3 不同的包衣增重对释放速率的影响($n=3$)

Fig 3 The effect of different coating level on the drug release rate ($n=3$)

由图 3 可见, 随着包衣增重的加大, 药物的释放速率逐渐减慢, 增重在 10% 和 20% 时, 释放分别稍快和稍慢, 在 15% 时释药曲线良好。

2.3.5 老化时间的影响 将包衣微丸置于 40 °C 烘箱中, 分别老化 0, 4, 10, 24 和 48 h, 并取适量测定药物的释放度。结果表明, 在 0~24 h 之间, 随着老化时间的延长, 微丸的释药速率趋于缓慢, 当老化时间超过 24 h, 随时间的延长, 药物的释放曲线已无明显变化, 所以选择 24 h 作为微丸包衣后的老化时间。

2.3.6 重现性的考察 按照上述影响因素考察得到的优化包衣处方, 于不同时间制备 3 批样品, 按“2.1.2”项下方法分别测定这 3 批缓释微丸的释放度, 结果见图 4。

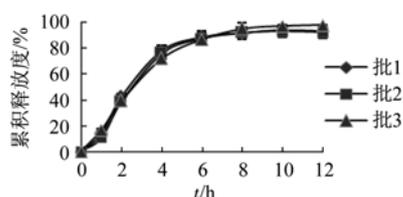


图 4 3 批缓释包衣微丸的释放曲线(n=3)

Fig 4 Drug release profiles of three batches of sustained-release coated pellets(n=3)

按“2.1.3”项下方法对 3 批样品分别进行两两比较计算 f_2 值, 结果均在 50 以上, 说明 3 批样品的释药重现性良好。

2.4 体外释药性质的考察

2.4.1 不同 pH 介质对药物释放的影响 分别用 pH 2.3 的盐酸、pH 5.0, 6.8, 7.4 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 考察包衣微丸在不同的 pH 介质中的药物释放行为, 结果见图 5。

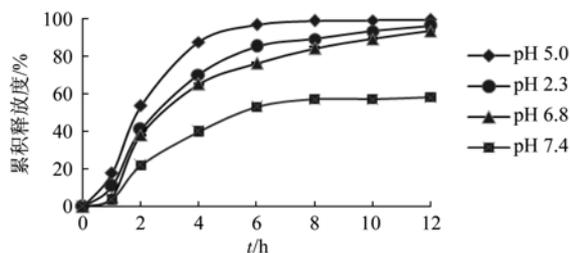


图 5 包衣微丸在不同 pH 介质中的体外释放度(n=3)

Fig 5 *In vitro* drug release profiles of coated pellets in dissolution media of different pH(n=3)

由图 5 可见, 克拉霉素缓释微丸在不同的 pH 介质中释药行为明显不同, 在 pH 5.0 中释放最快。根据预实验测定克拉霉素对照品在该 4 种介质中的平衡溶解度可得, 克拉霉素在 pH 5.0 介质中的

溶解度最大, pH 2.3 次之, pH 7.4 最小, 这与克拉霉素缓释微丸在这几种介质中的释放行为相一致。将自制的微丸和市售制剂在上述不同的介质中分别测定, 并计算相似因子, 其 f_2 值在 pH 2.3, 5.0, 6.8 和 7.4 的溶出介质中分别为 55, 61.3, 73.6 和 81.3, 结果均 >50, 说明自制制剂与市售制剂在体外不同介质中释药行为没有明显差异。

2.4.1 转速的影响 在 pH 5.0 磷酸盐缓冲液中考察克拉霉素缓释微丸在不同转速条件下的释放情况, 比较转速对释药的影响, 结果见图 6。

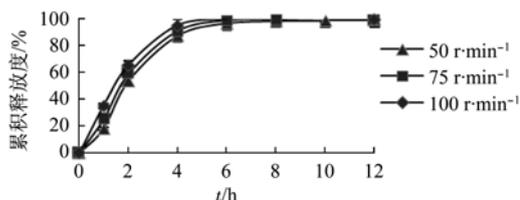


图 6 参比制剂与自制制剂的体外释放度(n=3)

Fig 6 Drug release profile of control and self-made product (n=3)

结果表明, 随着转速的提高, 释药速率略有加快, 但三者之间的两两相似因子 f_2 值均 >50, 说明该制剂受胃肠道蠕动速率的影响较小, 在不同人群中, 制剂的个体差异性较小。

3 讨论

本实验采用固含量均为 30% 的 Eudragit NE30D 和 Eudragit L30D-55 水分散体混合物作为包衣材料, 目的是利用两种材料不同的特性来调节药物的体外释放。Eudragit NE30D 是中等渗透性的非离子型聚合物^[8], 形成的包衣膜不溶于水或消化液, 但可膨胀, 释药不受 pH 值影响, 而 Eudragit L30D-55 是肠溶性的阴离子聚合物, 在 pH ≥ 5.5 时溶解^[9]。克拉霉素是难溶性药物, 在溶出介质中的释放主要有自身溶解度和包衣膜 2 种影响因素: 当溶出介质低于 pH 5.5 时, Eudragit L30D-55 不溶解, 药物主要靠 Eudragit NE30D 的渗透作用释放, 达到缓释效果; 高于 pH 5.5 时, Eudragit L30D-55 可以溶解形成孔道, 起到致孔剂的作用, 从而加快药物释放。

在制备成缓释微丸后, 考察老化时间对微丸的影响, 是因为微丸包衣成膜需要经过一个愈合的过程, 包衣聚合物粒子间相互融合才可形成连续的衣膜。通常膜愈合在包衣过程中即可进行, 但有些包衣材料在包衣结束后膜愈合尚未完全, 故须采用热处理工艺促进衣膜的愈合^[10]。

释药机制的初步探讨：膜控微丸的释药方式主要有 3 种^[11]：①药物通过高分子包衣膜渗透扩散；②药物通过膜上水性通道扩散；③以上两者的结合。膜控微丸的释药往往不止一种方式，本实验在包衣材料中加入了致孔剂，所以药物释放不仅通过包衣材料的连续相溶解扩散，也通过致孔剂溶解形成的微孔进行扩散。目前缓控释制剂药物释放曲线拟合的常用模型有零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程^[12]，将数据按上述模型进行方程拟合，发现其在以上 4 种释放介质中释药动力学均接近于一级释放模型。

缓释包衣微丸的药物释放不仅受包衣聚合物材料性质的影响，而且也会因胃肠道的各种环境因素有所不同^[13]。胃肠道的生理 pH 一般为 1~8，且变化连续，胃肠蠕动也有很大的个体差异，所以本实验选择了不同的转速及不同的 pH 溶出介质来模拟胃肠道的生理状态^[14]。实验结果表明，自制制剂与市售制剂的体外表征在不同介质中相似度都非常高，但体内的生物等效性仍需进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZUCKERMAN J M, QAMAR F, BONO B R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycolcyclines (tigecycline) [J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(4): 761-791.
- [2] LOHITNAVY M, LOHITNAVY O, WITTAYA-AREEKUL S, et al. Average bioequivalence of clarithromycin immediate released tablet formulations in healthy male volunteers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29(6): 653-659.
- [3] GUAN H Y, HUANG H, OU Y G. Preparation, *in vivo* and *in*

- vitro* study of dipyridamole-loaded sustained-release dripping pills [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2008, 39(1): 32-36.
- [4] XING J X, LIU Y P, LIU X R, et al. Prepare clarithromycin pellets by extrusion-spheronization and optimize the process [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(13): 1334-1337.
- [5] HUANG J J, XIE J, HUANG C Y, et al. Study and research application of membrane control pellets [J]. *Pharm Clin Res*(药学与临床研究), 2011, 19(1): 42-46.
- [6] MOORE J W, FLANNER H H. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Tech*, 1996, 20(6): 64-74.
- [7] CHAVANPATIL M D, JAIN P, CHAUDHARI S, et al. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin [J]. *Int J Pharm*, 2006, 316(1/2): 86-92.
- [8] PAN X, LIU Y, XIAO Y J, et al. Preparation and quality evaluation of a novel multi-unit dosage form by compaction of enteric pellets [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2010, 19(4): 313-318.
- [9] PAN X, CHEN M, HAN K, et al. Novel compaction techniques with pellet-containing granules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(3): 436-442.
- [10] HAN K, JIANG S P, CHEN B, et al. Preparation of doxycycline hyclate modified-release pellets [J]. *Chin J Antibiot*(中国抗生素杂志), 2009, 34(4): 241-244.
- [11] BAI X F, ZHONG D F, GAO X D. *Biopharmaceutical Analysis*(体内药物分析) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002, 143.
- [12] JIANG X H. *Introduction to Drug Evaluation Methods*(药物评价方法简介) [M]. Chengdu: Sichuan University Press, 2005, 57-60.
- [13] XU L S, LUO Y F, JIA F, et al. Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation of none gastric resident dipyridamole(DIP) sustained-release pellets with enhanced bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2012, 422(1/2): 9-16.
- [14] LIU Y, SUN Y, SUN J, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of sustained-release venlafaxine hydrochloride pellets [J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1/2): 21-28.

收稿日期：2012-03-05

盐酸青藤碱滴丸的制备工艺及质量研究

李盈蕾, 金鑫(淮海工学院化学工程学院, 江苏 连云港 222005)

摘要：目的 优选盐酸青藤碱滴丸的最佳制备工艺并控制其质量。方法 以滴丸的溶散时限、硬度、成型情况作为综合评定指标，对药液温度、基质配比(PEG4000：PEG6000)、药物与基质的比例、及滴制过程中滴速进行正交实验设计，优选滴丸最佳制备工艺。采用高效液相色谱法测定盐酸青藤碱滴丸中盐酸青藤碱的含量。结果 最佳制备工艺为药液温度为 75 ℃，PEG4000：PEG6000 为 1：4，药物基质比为 1：3，滴速为 60 滴·min⁻¹，冷凝液为二甲硅油。盐酸青藤碱在 0.2~1.0 μg·mL⁻¹ 内呈良好的线性关系，*r*=0.999 5，平均回收率为 99.3%，RSD 为 1.2%。结论 本试验制得的滴丸溶散时限、外观及九重均符合质量要求，制备方法简便可行。含量测定方法操作简便、专属性强、重复性好、结果准确可靠，可用于盐酸青藤碱滴丸的质量控制。

关键词：盐酸青藤碱滴丸；制备工艺；质量控制

中图分类号：R283.6

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2013)01-0147-04

基金项目：淮海工学院大学生实验室创新项目(2011)；江苏省海洋生物技术重点实验室开放课题(2008HS012)

作者简介：李盈蕾，女，硕士，讲师 Tel: (0518)85895252 E-mail: li-yinglei@hotmail.com