

近, 也进一步说明了 Box-Behnken 效应面法在中药提取工艺优选方面应用的可行性。Box-Behnken 效应面法用于龙葵中总生物碱提取工艺的优化简单、可行, 模型预测效果较好。

REFERENCES

- [1] LIU S W, DING J H, LIU L H, et al. Advances in research of chemical constituents and biological activities of *Solanum nigrum* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2010, 21(4): 977-978.
- [2] ZHAO Y, LIU F, LOU H X. Studies on the chemical constituents of *Solanum nigrum* [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2010, 33(4): 555-556.
- [3] SON Y O, KIM J, LIM J C, et al. Ripe fruits of *Solanum nigrum* L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(10): 1421-1428.
- [4] ZHAN N, KANG T G, YIN H B. Optimal extraction of polysaccharide from *Dioscorea nipponica* by central composite design and response surface methodology [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2011, 34(1): 123-126.
- [5] YANG T, SHENG H H, LI Y, et al. Optimization of extraction process of *Andrographis paniculata* by central composite design response surface methodology [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2011, 46(3): 208-213.
- [6] CAO J, WANG F G, LIU K, et al. Study on the extraction of Dictamn Cortex with ultrasonic wave technology optimized by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 895-899.
- [7] LIU X G, LIU C Z, CHANG J H. Determination of total alkaloids by acid dye colorimetry [J]. China Pharm(中国药房), 2007, 18(11): 875-876.
- [8] FAN S J, LI W L, CUI W X. Determination of total alkaloids in Radix Toddaliae Asiaticae by acid dye colorimetry [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学学报), 2012, 26(1): 85-89.

收稿日期: 2013-10-02

利培酮纳米混悬原位凝胶的制备与释药特性研究

和素娜, 杨晖, 段冷昕, 李艳, 王建刚(河南科技大学医学院, 河南 洛阳 471003)

摘要: 目的 制备利培酮纳米混悬原位凝胶剂并考察其体外释放行为。方法 采用反溶剂沉淀法, 以粒径为指标, 药物浓度(A)、二十二碳六烯酸浓度(B)、水相与油相的比例(C)及搅拌速度(D)为因素, 采用正交设计法优化利培酮纳米混悬剂的处方及工艺; 进一步制备利培酮纳米混悬原位凝胶剂并考察其体外释药行为。结果 优化处方及工艺为: A 5 mg·mL⁻¹, B 10 mg·mL⁻¹, C 1:1, D 600 r·min⁻¹, 所制备利培酮纳米混悬剂平均粒径 176 nm, PI 0.19, Zeta 电位-22.4 mV, 利培酮为棒状结晶, 在 4℃条件下, 3 个月内稳定性较好, 且能够显著增加利培酮的体外溶出速率; 含有 20%泊洛沙姆 407 的纳米混悬凝胶剂中, 30 d 内利培酮累积释放度>90%, 符合 Higuchi 释放模型。结论 利培酮纳米混悬处方及工艺简单易行, 制剂稳定性较好, 进一步制备的原位凝胶剂具有良好的缓释效果。

关键词: 利培酮; 纳米混悬; 原位凝胶; 反溶剂沉淀法; 体外释放

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1207-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.011

Preparation and Release Study of Risperidone Nanosuspension *in Situ* Gel

HE Suna, YANG Hui, DUAN Lengxin, LI Yan, WANG Jiangang(Medical College, Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare risperidone nanosuspension *in situ* gel and investigate the release behavior of risperidone *in vitro*. **METHODS** Risperidone nanosuspension was prepared by anti-solvent precipitation method. Regarding the particle size as index, the formulation and preparation of risperidone nanosuspension was optimized by orthogonal test with the concentration of risperidone(A), the concentration of docosahexaenoic acid (B), the ratio of water phase to oil phase(C) and the roter speed(D) as factors. And the risperidone nanosuspension was characterized. Then risperidone nanosuspension *in situ* gel was prepared and the release behavior of risperidone was studied. **RESULTS** The optimized formulation was as follows: A 5 mg·mL⁻¹, B 10 mg·mL⁻¹, C 1:1, D 600 r·min⁻¹. The mean particle size of risperidone nanosuspension was 176 nm, PI 0.19,

基金项目: 国家自然科学基金(U1204826)

作者简介: 和素娜, 女, 博士, 讲师

Tel: (0379)64820862

E-mail: hesuna-2008@163.com

Zeta potential -22.4 mV. Under the scanning electron microscope, risperidone was nanocrystal with rod-like morphology. The stability of risperidone nanosuspension was preferable at 4°C after 3 months. *In vitro* dissolution showed that compared to the crude material, the dissolution rate was improved markedly. In the nanosuspension *in situ* gel with 20% Poloxamer 407, the release behavior of risperidone conformed to the Higuchi model and the cumulated release was $>90\%$ in 30 d. **CONCLUSION** Risperidone nanosuspension with preferable stability is successfully prepared, and the further prepared nanosuspension *in situ* gel possesses favorable sustained-release effect.

KEY WORDS: risperidone; nanosuspension; *in situ* gel; anti-solvent precipitation method; release *in vitro*

利培酮为苯并异噁唑衍生物，是新一代的抗精神病药，具有强力的 D2 拮抗作用，可以改善精神分裂症的阳性症状。目前其市售制剂有口服液、口腔崩解片、微球等^[1-2]。肌肉注射用利培酮微球具有长效、缓释、患者顺应性好等优点，但微球制备工艺复杂，且在注射微球制剂的前 2 周需要口服相应药物以达到有效的治疗，给患者带来诸多不便，影响其临床应用。

纳米混悬是 20 世纪 90 年代发展起来的一种新技术，具有增加药物溶解度和溶出速率、载药量高、可进一步制备成其他剂型等优点^[3]。将利培酮制备成纳米混悬剂有望提高其溶解度和溶出速率，进一步制备其缓控释制剂——原位凝胶剂，既达到长效缓释的目的又可以避免给药初期药物释放较少的不足。本实验拟制备利培酮纳米混悬剂，优化其处方及工艺，进行制剂学表征，并进一步制备为原位凝胶剂，考察其体外释药行为。

1 仪器与试药

BP211D 电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司); 85-2 数显恒温磁力搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司); RE-52CS 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); DZF-6050 真空干燥箱(北京中科环仪器有限公司); Nano series 纳米粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司); LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司), JSM-6701F 冷场发射扫描电子显微镜(SEM, 日本 JEOL 电子株式会社)。

利培酮原料药(江苏恩华药业集团, 批号: 120701); 利培酮对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100570-201102, 供含量测定用); 利培酮微球(自制, 参照文献制备^[2]); 泊洛沙姆 188(F-68)、泊洛沙姆 407(F127)均来自 BASF; 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇 400(PEG400)均购自广东汕头市西陇化工厂; 二十二碳六烯酸(DHA, 上海太伟药业有限公司); 十二烷基硫酸钠(SDS, 洛阳昊华化学试剂有限公司); 其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

根据药物性质，本实验采用反溶剂沉淀法制备利培酮纳米混悬剂^[4]。制备方法如下：将处方量的利培酮溶于适量甲醇中(油相)，脂溶性稳定剂溶解于油相中，水溶性稳定剂溶解于蒸馏水中作为反溶剂(水相)，在一定搅拌条件下将油相与水相混合，旋转蒸发除去甲醇，并于真空干燥箱中过夜，进一步除去残留甲醇，即得。

2.1 稳定剂的筛选

以粒径与稳定性为指标，考察 F-68、PEG400、SDS、PVP、DHA 等稳定剂对制备的利培酮纳米混悬剂质量的影响，结果见表 1。结果表明，稳定剂对利培酮纳米混悬剂的粒径及稳定性影响较大。以 F-68 和 SDS 为稳定剂制备的纳米混悬液粒径较小，但放置 4 h 后即有沉淀出现，体系稳定性差；以 PEG400 和 PVP 作稳定剂时，制备的纳米混悬液呈浑浊状态，粒径大，不符合纳米混悬剂的粒径要求，且很快析出大量沉淀，稳定性很差；以 DHA 为稳定剂时，制备的纳米混悬液粒径约为 300 nm，放置 1 周后仍可均匀分散，体系有淡蓝色乳光，呈半透明状，故本研究中选择 DHA 为稳定剂。

表 1 稳定剂对纳米混悬剂粒径及稳定性的影响($n=3$)
Tab. 1 The influence of different surfactants on the size and stability of nanoparticles($n=3$)

稳定剂	外观	粒径/nm	多分散系数(PI)	稳定性/h
PEG400	乳白色	557±59	0.39±0.051	—
SDS	蓝色乳光，半透明	94±13	0.17±0.022	3
PVP	乳白色	703±47	0.46±0.056	—
F-68	蓝色乳光，半透明	116±17	0.11±0.032	4
DHA	略带乳光，半透明	286±21	0.19±0.031	>24

2.2 水相温度的考察

水相温度影响沉淀过程中有机相分子的扩散速度，本研究考察了 0, 25 和 45 $^{\circ}\text{C}$ 条件下制备的利培酮纳米混悬剂的粒径及分布。结果表明，在不同的温度条件下制备的样品粒径及分布均未发生显著变化，因此，后续研究中均在室温条件下

进行。

2.3 搅拌速度的考察

有机相加入水相时的搅拌速度决定了有机相与水相混合的瞬间过饱和度，影响纳米混悬剂的粒径。本研究考察了不同搅拌速度对制剂粒径及分布的影响，结果表明注入时搅拌速度越快，混悬粒子粒径越小，因此制备过程中应提高搅拌速度，降低粒径，同时还需要考虑能量消耗问题。

2.4 纳米混悬剂处方工艺优化

根据初步实验结果，以粒径为评价指标，以药物浓度(A)，稳定剂浓度(B)，水相与油相的比例(C)，搅拌速率(D)4个因素进行正交试验设计化利培酮纳米混悬剂的处方与工艺，因素水平见表2，结果见表3。

表2 因素水平表

Tab. 2 Factor and level

水平	因素			
	利培酮浓度/ mg·mL ⁻¹	C _{DHA} / mg·mL ⁻¹	水相：油相	搅拌速度/ r·min ⁻¹
1	5	10	2：1	400
2	10	15	1：1	600
3	20	20	1：2	800

表3 正交试验设计结果

Tab. 3 Results of orthogonal test

No.	A	B	C	D	粒径/nm
1	1	1	1	1	176
2	1	2	2	2	194
3	1	3	3	3	296
4	2	1	2	3	218
5	2	2	3	1	358
6	2	3	1	2	323
7	3	1	3	2	494
8	3	2	1	3	508
9	3	3	2	1	490
K ₁	220	296	336	341	
K ₂	300	353	301	337	
K ₃	497	370	383	341	
R	275	74	82	4	

由表3可以看出，因素A对结果影响显著，影响顺序为A>C>B>D，因此，选择最佳实验方案为A₁B₁C₂D₂，即药物浓度5 mg·mL⁻¹，DHA浓度10 mg·mL⁻¹，油相-水相1：1，搅拌速度600 r·min⁻¹。

2.5 利培酮纳米混悬剂处方及制备工艺确定

将250 mg利培酮与500 mg DHA溶于50 mL甲醇中作为油相，蒸馏水作为水相，于室温、600 r·min⁻¹的搅拌条件下，油相与水相1：1混合，

形成略带淡蓝色乳光、半透明状的利培酮纳米晶体混悬液，然后旋转蒸发除去甲醇，并于真空干燥箱中过夜即可。

2.6 利培酮纳米混悬剂体外性质评价

2.6.1 粒径及形态 对按最优处方与工艺制备的利培酮纳米混悬剂进行肉眼观察，样品有淡蓝色乳光，呈半透明状，长时间放置后，只有少许沉降，轻摇能迅速分散。用激光粒度分析仪测定其粒径和Zeta电位，平均粒径176 nm，PI 0.19，平均Zeta电位-22.4 mV，其粒径分布图见图1；扫描电镜观察利培酮纳米混悬剂为棒状结晶，见图2。

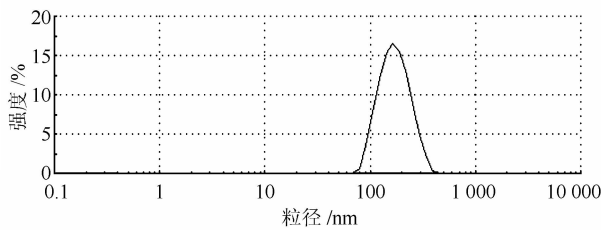


图1 粒径分布图

Fig. 1 Distribution of particle size

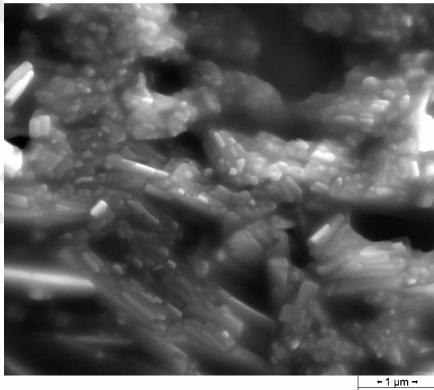


图2 扫描电镜照片

Fig. 2 SEM image of risperidone nanosuspension

2.6.2 纳米混悬剂稳定性考察 将按最优处方与工艺制备的利培酮纳米混悬剂放置于4℃，分别于0，2，4，8，12周时取样，观察并测定粒径，采用HPLC^[5]测定供试品中利培酮的含量，考察体系的稳定性。结果见表4。

表4 制剂稳定性试验结果(n=3)

Tab. 4 The results of the stability study(n=3)

时间/周	外观	粒径	含量/%
0	均匀，略带蓝色乳光	179±12	99.1±0.23
2	均匀，略带蓝色乳光	176±23	98.9±0.33
4	均匀，略带蓝色乳光	181±19	99.2±0.26
8	均匀，略带蓝色乳光	187±17	99.1±0.35
12	均匀，略带蓝色乳光	181±22	99.2±0.23

由表 4 可见,样品在 4℃条件下放置 12 周后,制剂外观、粒径及药物含量基本无变化,证明整个体系在较长时间内能够保持较好的稳定性,适于进一步制备其他剂型并进行研究。

2.6.3 利培酮纳米混悬剂溶出度的测定 精密移取 2 mL 利培酮纳米混悬液和药物粗颗粒混悬液(浓度为 5 mg·mL⁻¹, 药物粗颗粒经超声分散在水中)于已处理好的透析袋中,两端夹紧后放入装有 900 mL pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液中,37℃条件下 100 r·min⁻¹ 搅拌,分别于 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 取样 5 mL,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取样后立即补充 5 mL 等温新鲜介质。采用 HPLC^[5] 测定供试品中利培酮的含量,计算累积溶出率,绘制体外溶出曲线,见图 3。由图 3 可以看出,利培酮原料药在 2 h 的体外溶出度不足 40%,而纳米混悬剂在 1 h 时的累积溶出度约为 90%,基本达到完全释放。结果表明,利培酮纳米混悬剂能够显著提高利培酮的溶出速率。

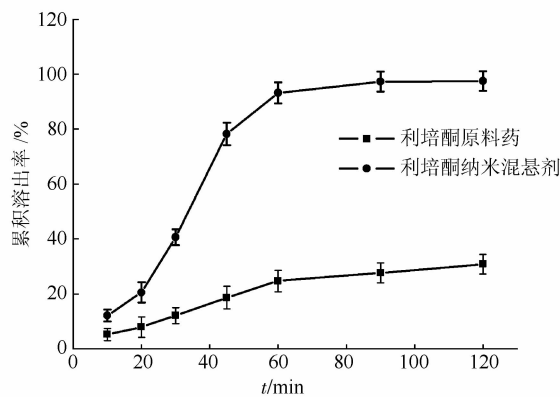


图 3 利培酮体外溶出度曲线($n=3$)
Fig. 3 *In vitro* dissolution curves of risperidone($n=3$)

2.7 纳米混悬原位凝胶的制备

在 4℃条件下,于利培酮纳米混悬剂中分别加入 5, 7.5, 10 及 12.5 g 的 F127,轻轻搅拌至完全溶解即可,所形成的制剂中 F127 的浓度分别为 10%, 15%, 20%及 25%。所制备的含有不同浓度 F127 的利培酮纳米混悬剂均具有淡蓝色乳光,呈半透明状,粒径<200 nm。随着 F127 浓度增加,其胶凝温度逐渐降低,在 29~17.5℃内变化。结果表明,所制备的含有不同浓度 F127 的利培酮纳米混悬剂在 37℃条件下均能够形成凝胶,且在未胶凝状态,制剂性质未发生显著变化。

2.8 利培酮纳米混悬原位凝胶释放特性考察
参考文献方法进行释放特性考察^[5]。将 2 mL

利培酮纳米混悬原位凝胶剂和药物粗颗粒混悬液(浓度为 5 mg·mL⁻¹, 药物粗颗粒经超声分散在水中)加入到平底容器中,于 37℃条件下胶凝后加入 80 mL 生理盐水,40 r·min⁻¹ 搅拌,分别于 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 16, 20, 25, 30 d 取样 0.5 mL,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取样后立即补充 0.5 mL 等温新鲜介质,按照 HPLC 法^[6]测定供试品中利培酮的含量,计算累积释放量,绘制释放曲线。利培酮微球体外释放按上述方法进行,结果见图 4。利培酮微球有突释现象,第 1 天的释放量近 20%,但随后释放较少,一直到第 16 天释放量才有显著增加,此研究结果与相关文献报道一致^[2];利培酮原料药释放较快,到第 3 天即达到释放平衡,但是药物释放不完全,这与药物溶解度和释放介质质量有关;F127 浓度为 10%和 15%的制剂中利培酮的释放较快,16 d 的累积释放度达 90%以上,不能达到缓释一个月的要求;F127 浓度为 25%时药物释放速较慢,30 d 时累积释放量为 71%,释放不完全;F127 浓度为 20%的制剂中利培酮 30 d 的累积释放量为 92%,以零级方程、一级方程、Higuchi 方程对其释放曲线进行拟合,结果见表 5。结果表明,F127 浓度为 20%的利培酮纳米混悬原位凝胶剂的释放行为符合 Higuchi 模型,说明药物释放符合扩散控制和凝胶溶蚀双重机制。

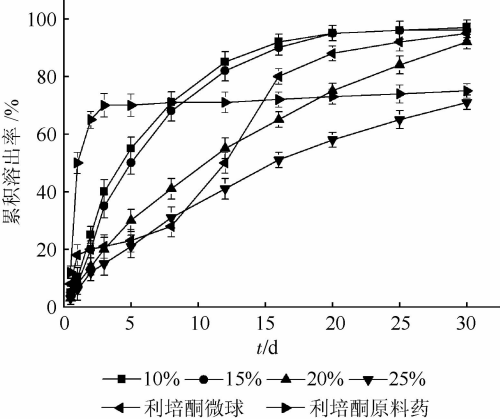


图 4 体外释放曲线($n=3$)
Fig. 4 *In vitro* release curves($n=3$)

表 5 含 20% F127 的利培酮纳米混悬原位凝胶剂释放数据拟合模型($n=3$)
Tab. 5 Fitting models of risperidone nanosuspension *in situ* gels containing 20% F127 release *in vitro*($n=3$)

模型类别	拟合方程	r
零级模型	$Q=2.942t+10.88$	0.979
一级模型	$\ln(100-Q)=-0.0741t+4.646$	0.983
Higuchi 模型	$Q=18.68t^{1/2}-11.27$	0.999

2.9 利培酮纳米混悬原位凝胶释放度稳定性考察

将 4℃条件下放置 12 周的利培酮纳米混悬剂,按照原位凝胶剂的制备方法和释放度试验方法,考察利培酮纳米混悬原位凝胶释放度稳定性。结果见图 5。F127 浓度为 10%和 15%的制剂中药物释放较快,不能满足缓释 1 个月的要求;F127 浓度为 25%时药物释放速较慢,30 d 时释放不完全;F127 浓度为 20%的制剂较符合缓释一个月的要求。结果表明,与“2.8”项下结果相比,各制剂释放行为均未出现显著变化,即长期放置后利培酮纳米混悬剂所形成的原位凝胶释放稳定性较好。

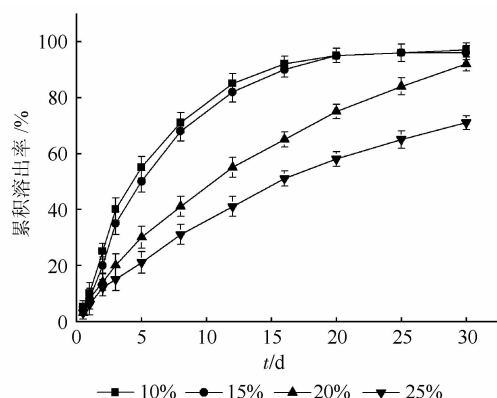


图 5 体外释放曲线($n=3$)

Fig. 5 *In vitro* release curves($n=3$)

3 讨论

3.1 稳定剂的筛选及处方与制备工艺优化

反溶剂沉淀法制备纳米混悬剂是基于“bottom up”的原理,即将药物从分子状态聚结成一定大小的结晶,并保持稳定的一种制备方法^[7-8]。纳米混悬是热力学不稳定的体系,具有“Ostwald”熟化现象,通常在体系中加入稳定剂,使其附着于粒子表面,起到防止纳米微粒聚集的作用^[9]。因此,稳定剂是影响纳米混悬剂的制备及稳定性的重要因素,应重点考察。本实验中筛选了几种常用稳定剂,其中 DHA 作为稳定剂,体系稳定性良好,而且粒径及分布符合要求;在单因素考察的基础上进行 L_93^4 正交试验设计,确定最优处方及制备工艺。

反溶剂沉淀法对设备要求较低,在纳米混悬剂的研究中应用较广泛,但是该方法只适用于一些有机溶剂能溶解的药物,而且不可避免地存在着有机溶剂残留问题,在制剂生产中应加强溶剂残留检查。

3.2 体外释放特性研究

在进一步制备原位凝胶剂时,选用了温敏性

及生物相容性都较好的 F127,并考察了不同浓度对制剂胶凝温度、粒径及分布的影响。结果发现,不同浓度的 F127 对制剂性质无明显影响,在 37℃均能够形成均匀的凝胶,因此进一步考察原位凝胶剂的体外释放行为。F127 浓度为 10%和 15%时,在 16 d 时药物释放已达 90%,而 F127 浓度为 25%时,30 d 药物释放不完全,仅为 70%;将含有 20% F127 的制剂释放行为进行模型拟合,其释放行为符合 Higuchi 模型,具有良好的缓释效果,考虑到临床应用的利培酮微球为缓释一个月的制剂,因此,本研究中利培酮纳米混悬原位凝胶剂中 F127 的浓度确定为 20%。

将含有 20% F127 的利培酮纳米混悬原位凝胶剂与微球制剂的体外释放进行比较,可以看出,利培酮微球具有突释现象,而在后期的持续释放较少,直到第 16 天药物释放才出现明显增加。这也是临床上注射利培酮微球的前 2 周需要口服相应药物已到达治疗效果的原因,而纳米混悬凝胶剂中利培酮的释放避免了给药初期释药较少的不足,且制备工艺简单,具有明显优势。

本研究成功制备了利培酮纳米混悬剂,粒径符合要求,稳定性良好,溶出速率较快,改善了难溶性药物利培酮的体外溶出。进一步制备的利培酮纳米混悬原位凝胶剂具有良好的缓释效果,且制备工艺简单易行,避免了复杂的微球制备工艺,同时在给药初期由于利培酮纳米混悬剂溶出速率较快,给药初期可能不需要口服相应药物以达到有效的治疗效果,因此可以提高患者顺应性。纳米混悬原位凝胶剂具有缓控释效果,但由于载药量小,仅适合于一些小剂量的难溶性药物的给药系统设计。利培酮纳米混悬凝胶剂体内药动学、药效学及安全性有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] CAO A, ZAHGN Z W. Preparation of risperidone orally disintegrating tablets [J]. *Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床)*, 2007, 10(6): 336-338.
- [2] CHEN G G, TANG J, LI X M, et al. Study on sustained-release risperidone biodegradable microspheres [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2006, 37(6): 512-515.
- [3] CHAVHAN S S, PETKAR K C, SAWANT K K. Nanosuspensions in drug delivery: recent advances, patent scenarios, and commercialization aspects [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2011, 28(5): 447-456.
- [4] ZHANG H, HOLLIS C P, QIANG Z H, et al. Preparation and antitumor study of camptothecin nanocrystals [J]. *Int J Pharm*,

2011, 415(1/2): 293-300.

- [5] YANG Y, WANG J C, ZHANG X, et al. A novel mixed micelle gel with thermo-sensitive property for the local delivery of docetaxel [J]. J Control Release, 2009, 135:175-182.
- [6] CHEN Y, TANG L N, ZHUO L F. Comparison of *in vitro* dissolution of risperidone pellets from different pharmaceutical factories [J]. China Pharm(中国药师), 2012, 15(5): 683-685.
- [7] LI L S, WANG D K. Preparation of docetaxel nanosuspension and its intravenous injection [J]. Chin J New Drugs(中国新药

杂志), 2010, 19(17): 1613-1616.

- [8] GUO J J, LI X Y, YUAN H L, et al. Preparation of herpetrine nanosuspensions and preliminary study on its pharmacokinetics [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2012, 47(24): 2004-2007.
- [9] ZHAO X Y, WANG G H, ZHANG B X, et al. Development of silymarin nanocrystals lyophilized power applying nanosuspension technology [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(12): 1503-1508.

收稿日期: 2013-12-23

灯盏花素微乳凝胶剂的体外释放度考察

黄庆德, 姚娜, 胡建萍, 陈雪(福建中医药大学药学院, 福州 350122)

摘要: 目的 考察灯盏花素微乳凝胶剂体外释放度。方法 以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液为释放介质, 分别采用正向透析扩散法和反向透析扩散法进行药物体外释放度试验。结果 采用反向透析扩散法测得的药物释放速率显著高于正向透析扩散法, 采用反向透析扩散法时灯盏花素微乳凝胶剂在 2 h 内的累积释放量 >60%, 10 h 的累积释放量 >90%, 其体外释药符合一级动力学方程。结论 采用反向透析扩散法方便快捷, 能较好地模拟灯盏花素微乳凝胶剂的释药行为, 灯盏花素微乳凝胶剂体外释药性能良好。

关键词: 灯盏花素; 微乳凝胶剂; 体外释放度

中图分类号: R942

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1212-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.012

In Vitro Release Investigation of Breviscapine Microemulsion-based Gel

HUANG Qingde, YAO Na, HU Jianping, CHEN Xue(College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate *in vitro* release of breviscapine microemulsion-based gel. **METHODS** The positive and reverse dialysis bag techniques were performed to measure the *in vitro* release of breviscapine microemulsion gel, PBS(pH 6.8) was the release medium. **RESULTS** Breviscapine was released more rapidly by reverse dialysis bag technique than the positive one. The reverse dialysis bag technique showed that it released above 60% within 2 h, beyond that, it released above 90% at 10 h. The optimal process fitting one-order kinetic mechanism. **CONCLUSION** The reverse dialysis bag technique could preferably simulate the release behavior of breviscapine microemulsion gel. The characteristic of *in vitro* release of breviscapine microemulsion-based gel is good.

KEY WORDS: breviscapine; microemulsion gel; *in vitro* release

灯盏花素是从菊科植物短亭飞蓬[*Erigeron breviscapine* (Vant)Hand Mass]全草中提取精制所得的黄酮成分^[1], 其中灯盏花乙素(野黄芩苷)含量 ≥90%, 具有扩张血管、改善微循环、增加动脉流量和抑制血小板聚集等药理作用, 临床用于治疗脑梗塞有确切疗效^[2]。灯盏花素水溶性和脂溶性均不佳, 且生物利用度低^[3]。灯盏花素经鼻给药后,

具有脑内靶向分布特征^[4]。为提高灯盏花素的生物利用度和脑靶向性, 将灯盏花素加入适量油相、乳化剂及助乳化剂制成 O/W 型微乳, 并将其分散于具有良好生物黏附性的凝胶基质卡波姆中制成灯盏花素微乳凝胶剂, 临床通过鼻腔给药可增加其在鼻腔滞留时间及经鼻腔黏膜的吸收, 用于治疗脑梗塞具有重要意义。为评价灯盏花素在微乳

基金项目: 福建省科技计划重点项目(2012Y0042); 福建省教育厅 A 类科技项目(JA11130); 福建省科技计划项目(2010Y2004)

作者简介: 黄庆德, 男, 硕士, 副教授 Tel: 13960901707 E-mail: hqduang@163.com