

基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-N-2-吡啶-氨基丙酸乙酯(E)的合成 将化合物 **3**(2 g, 4.14 mmol)加入浓硫酸(8 mL)中,密闭保温 20~25 °C 搅拌 10 h,向反应液中加入无水乙醇(50 mL),将反应液置于冰水浴中降温至 0~5 °C,在搅拌下逐滴加入 30%的氨水(约 15 mL),调节 pH 8~9,冰水浴下搅拌 10 min,过滤,滤饼用无水乙醇(20 mL)洗涤 2 次。滤液在 40 °C 水浴减压蒸除溶剂,向剩余物中加入乙腈(10 mL),搅拌析出白色固体,过滤,滤饼 40 °C 鼓风干燥 4 h,得到杂质 **E**(1.85 g, 收率 89.2%),纯度: 98.20%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.12(t, *J*=7.2 Hz, 3H, C-CH₃), 2.68 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂-CO), 3.76(s, 3H, N-CH₃), 3.98(q, *J*=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-C-CO), 4.22(t, *J*=7.2 Hz, 2H, CO-O-CH₂), 4.55(d, *J*=5.4 Hz, 2H, phenylamine-CH₂), 6.78(d, *J*=8.2 Hz, 2H, Aromati), 6.97(d, *J*=8.1 Hz, 1H, Aromati), 7.05~7.59(m, 7H, Aromati), 7.81(d, *J*=7.8 Hz, 1H, Aromati), 8.38~8.76(m, 3H, amino)。ESI-MS(*m/z*): 501.54[M+H]⁺。

3 讨论

本试验通过简易的方法制备和分离出纯度>95%的杂质 **A~E**,通过¹H-NMR 和 LC-MS 初步确证了其结构。本试验报道的杂质 **A~E** 合成路

线反应条件温和、操作简单、所得产品纯度高、总收率均≥65%、路线成熟、易于放大制备。通过对降解杂质 **A~E** 的研究,可以对甲磺酸达比加群酯的原料药和制剂进行更好的质量控制。

REFERENCES

- [1] HUGHES B. First oral warfarin alternative approved in the US [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(12): 903-906.
- [2] LIN Q, YANG W F, CHEN S. Improved determination method of related substances in Ebastine and Ebastine tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(4): 489-492.
- [3] WANG M, JIN C, LU P, et al. Identification of the related substances in tegafur with hyphenated techniques [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(1): 62-66.
- [4] ZHANG L, YANG H L, WANG J M. Determination of the six residual organic solvents in ambrisentan by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1238-1241.
- [5] SERRA M J, DURAN L E, RAO L X. Dabigatran etexilate and related substances, processes and compositions, and use of the substances as reference standards and markers: WO, 2012152855 [P]. 2012-11-15.
- [6] SATYANARAYANA R M, NAGARAJU C, THIRUMALAI R S. Process for the preparation of benzimidazole derivatives and its salts: WO, 2012077136 [P]. 2012-06-14.
- [7] JAYARAMAN V, PATEL S, MISTRY S. Novel reference markers of dabigatran etexilate: WO, 2014024394A1 [P]. 2013-02-21.
- [8] FANG G, ZHENG Y Y, ZHANG X P, et al. Graphical synthetic routes of dabigatran etexilate [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2011, 42(9): 717-719.

收稿日期: 2015-02-13

延胡索乙素胃漂浮微球的体外漂浮及释药特征评价

王群星¹, 熊雪丰¹, 何三民², 石森林^{1*} (1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.金华市中心医院, 浙江 金华 321000)

摘要: 目的 制备延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)胃漂浮微球,考察 THP 胃漂浮微球在不同条件下的体外漂浮性能与释药特征。方法 采用乳化溶剂挥发法制备 THP 胃漂浮微球,模拟胃肠道环境,通过直接观察法考察 THP 胃漂浮微球在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS 释放介质, 50, 100, 150 r·min⁻¹ 转速条件下的漂浮性能;采用转篮法考察 THP 胃漂浮微球在上述释放条件下的体外释放特征;以罗通定片为参比制剂,比较两者在模拟胃酸环境的体外释放特征;采用常见的动力学模型拟合延胡索乙素胃漂浮微球的释药曲线。结果 THP 胃漂浮微球在不同介质中均能立即起漂,持漂 12 h,漂浮率为 100%;在 4 种释放介质中 12 h 累积释放度分别为(90.55±4.65)%, (81.48±5.92)%, (66.24±3.00)%, (51.93±2.35)%;在 3 种转速下,12 h 累积释放度分别为(84.26±3.22)%, (90.55±4.65)%, (94.70±2.15)%。在模拟胃酸环境(0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液)下,罗通定片 0.5 h 累积释放度为(78.31±11.01)%, 2 h 基本释放完全,而 THP 胃漂浮微球 12 h 内释药速度平稳而缓慢,无突释现象,且释药完全。结论 该研究制备的 THP 胃漂浮微球体外漂浮性能较好,具有较好的缓释效果,其体外释放行为符合 Higuchi 方程。

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2009CA103); 金华市科技计划项目(2008-3-031)

作者简介: 王群星,女,硕士生 Tel: 13588078345 E-mail: 13588078345@163.com *通信作者: 石森林,男,博士,教授 Tel: (0571)86613756 E-mail: pjstone@163.com

关键词: 延胡索乙素; 胃漂浮微球; 释放特征; 漂浮性能

中图分类号: 944.9

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)09-1093-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.016

In Vitro Evaluation of Release and Floating of Tetrahydropalmatine Gastric Floating Microsphere

WANG Qunxing¹, XIONG Xuefeng¹, HE Sanmin², SHI Senlin^{1*} (1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.The Central Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare tetrahydropalmatine(THP) gastric floating microsphere and investigate *in vitro* release characteristics and flotation performance of THP gastric floating microsphere in different conditions. **METHODS** Prepared THP gastric floating microsphere by emulsion-solvent diffusion method. The flotation performance of THP gastric floating microsphere was investigated by direct observation in the release medium of 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid solution, pH 3.0 PBS, pH 4.5 acetic acid buffer, and pH 6.8 PBS, and under different speeds in 50, 100, 150 r·min⁻¹, which was simulated gastrointestinal tract environment. To investigate *in vitro* release characteristics of THP gastric floating microsphere by rotating basket method of the above release conditions. Taking the rotundine tablets as reference, compared their release behavior *in vitro* in evaluated gastric acid environment. **RESULTS** In the different release conditions, THP gastric floating microsphere could immediately float 12 h, its floating rate was 100%. The accumulative release rate after 12 h in the different release medium were (90.55±4.65)%, (81.48±5.92)%, (66.24±3.00)%, (51.93±2.35)%, and in the different speeds were (84.26±3.22)%, (90.55±4.65)%, (94.70±2.15)%. The accumulative release rate of the rotundine tablets was (78.31±11.01)% in 0.5 h in the gastric acid environment (0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid solution), and almost finished in 2 h. Meanwhile, THP gastric floating microspheres had a good *in vitro* floating performance and sustained release effect, and finished release totally without phenomenon of sudden release. **CONCLUSION** THP gastric floating microspheres has a good *in vitro* floating performance and sustained release effect. Its *in vitro* release behavior conforms to the Higuchi equation.

KEY WORDS: tetrahydropalmatine; gastric floating microsphere; release characteristics; floating performance

延胡索又名元胡,为罂粟科植物延胡索的干燥块茎,有活血散瘀、行气止痛之功效,主治胸胁、脘腹疼痛、跌扑肿痛等各种疼痛^[1]。现代研究表明,延胡索有镇痛、抑制胃液分泌及抗溃疡等作用^[2],其主要有效成分为生物碱,以延胡索乙素(tetrahydropalmatine, THP)的作用最强^[3]。目前已上市的延胡索乙素制剂为罗通定片,其半衰期短,每天给药3~4次,患者依从性差。

胃漂浮微球为“多单元”胃漂浮给药系统,具有个体差异小、可避免药物剂量的“全或无”现象、对胃刺激性小、可以将不同释放速率的药物单元组合等优点^[4]。因此,本课题组研制了延胡索乙素胃漂浮微球,以期达到缓释效果,提高生物利用度。

本研究以体外漂浮率和累积释放度为指标,评价自制的THP胃漂浮微球在不同释放介质及不同转速下的体外漂浮性能和释放特征,并与参比制剂的体外溶出进行比较,探讨其释药机制,为延胡索乙素胃漂浮微球制剂的开发提供依据。

1 仪器与试药

UV-2450 紫外分光光度计(日本岛津公司); RCZ-6C2 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限

公司); XS105 DualRange 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); JA2003N 电子天平(上海精密科学仪器有限公司); DGG-9053A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司); DZF6050 型真空干燥箱(上海博讯实业有限公司); DF-101S 集热型恒温加热磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂); KH-520DB 型超声波清洗器(昆山市禾创市超声仪器有限公司); SHZ-82 恒温振荡器(常州国华电器有限公司)。

延胡索乙素(西安小草植物科技有限责任公司,批号:20101108);延胡索乙素对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110726-201112,纯度:99.16%);乙基纤维素(EC-10cp,上海卡乐康包衣技术有限公司);聚乙烯醇(PVA,成都市科龙化工试剂厂);乙酸乙酯(分析纯,天津市永大试剂开发中心);罗通定片(山西云鹏制药有限公司,批号:A100301,规格:每瓶30 mg×100片);甲醇(色谱纯,美国天地,12115033);其他试剂均为国产分析纯;去离子水。

2 方法与结果

2.1 THP 胃漂浮微球的制备

采用乳化-溶剂挥发法^[5]制备 THP 胃漂浮微

球。分别称取适量的 THP 和 EC(0.4 g : 0.3 g), 混合均匀, 依次溶于 10 mL 乙酸乙酯, 形成有机相。另配制聚乙烯醇水溶液(0.5%)作为水相。在搅拌速度为 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的条件下, 将有机相缓慢滴加到水相中, 在 25°C 水浴的环境下持续搅拌, 直到有机溶剂挥尽, 静置, 抽滤, 弃去滤液, 用蒸馏水洗涤 3 次, 40°C 真空干燥 10 h, 得淡黄色固体微球。

2.2 THP 胃漂浮微球体外漂浮率的测定

2.2.1 漂浮率试验方法 取 100 个 THP 胃漂浮微球置于烧杯中, 加入 100 mL 释放介质, 将烧杯置于恒温振荡器(37°C)中振摇 12 h, 记录起漂时间、持漂时间等漂浮情况。

$$\text{漂浮率} = \frac{\text{漂浮的微球个数}}{\text{微球总数量}} \times 100\%$$

2.2.2 不同释放介质中 THP 胃漂浮微球漂浮性能的考察 分别考察了在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS 中 THP 胃漂浮微球的漂浮性能。结果显示, 4 种不同释放介质下, THP 胃漂浮微球均能立即起漂, 且持漂 12 h, 漂浮率均为 100%, 表明释放介质对药物漂浮性能无影响。

2.2.3 不同转速下 THP 胃漂浮微球漂浮性能的考察 分别考察了转速为 50, 100, $150 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时 THP 胃漂浮微球在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中的漂浮性能。结果显示, 3 种转速下, THP 胃漂浮微球均能立即起漂, 且持漂 12 h, 漂浮率均为 100%, 表明转速对药物漂浮性能无影响。

2.3 THP 胃漂浮微球体外释放特征评价

2.3.1 释放度试验方法 按照中国药典 2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法第二法测定微球释放度。将 150 mg THP 胃漂浮微球置于 900 mL 释放介质中(37°C), 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 定时取释放介质 5 mL, 随即补加同体积等温新鲜介质。样品溶液经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 即得供试品溶液。按紫外分光光度法, 于 280 nm 处测定吸光度, 计算微球累积释放百分率, 并绘制释放曲线。

2.3.2 THP 胃漂浮微球体外释放度分析方法的建立

2.3.2.1 对照品溶液的制备 精密称取延胡索乙素对照品 3.01 mg 于 25 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液溶解并定容, 摇匀, 即得每毫升含延胡索乙素 0.12 mg 的对照品母液。精密吸取上述延胡索乙素对照品母液 6 份, 分别加 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸

溶液稀释, 配制成浓度为 0.012 5, 0.016 7, 0.025, 0.03, 0.04, 0.05 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.3.2.2 供试品溶液的制备 按照“2.3.1”项下方法操作, 于 0.5 h 后取释放介质 10 mL, 经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 即得供试品溶液。

2.3.2.3 线性关系考察 取上述 6 个不同浓度的对照品溶液, 于 280 nm 处测定吸光度, 以药物浓度为横坐标, 以吸光度为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程: $Y=15.334X+0.0053$, $r=0.9994$ 。结果表明, 延胡索乙素在 0.012 5~0.05 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与吸光度线性关系良好。

2.3.2.4 仪器精密度试验 取延胡索乙素对照品溶液($0.028 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)适量, 连续测定 6 次, 测得吸光度, 计算得吸光度 RSD 为 0.11%($n=6$), 表明仪器的精密度良好。

2.3.2.5 稳定性试验 取供试品溶液, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 测定其吸光度, 计算得吸光度的 RSD 为 2.04%($n=7$), 表明其在室温(25°C)的情况下, 12 h 内稳定性良好。

2.3.2.6 重复性试验 称取同一批延胡索乙素胃漂浮微球 6 份, 按“2.3.1”项下方法操作, 测定延胡索乙素胃漂浮微球释放 0.5 h 后的累积释放度, 其释放度 RSD 为 3.12%($n=6$), 表明该方法的重复性良好。

2.3.2.7 加样回收试验 按照“2.3.2.2”项下操作, 分别精密量取已知含量的供试品溶液 9 份, 每 3 份按标示量的 80%, 100%, 120%各加入 THP 对照品溶液适量, 经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 于 280 nm 处测定吸光度, 并计算其加样回收率, 计算得平均回收率为 98.26%, RSD 为 1.86%($n=9$), 表明该回收率较高, 方法可行。

2.3.3 THP 胃漂浮微球的释药特征考察

2.3.3.1 THP 胃漂浮微球在不同释放介质中释放性能考察 分别考察了 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS 这 4 种释放介质在 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速下, 对 THP 胃漂浮微球释放度的影响。实验结果表明, 在 12 h 内 THP 胃漂浮微球在 4 种释放介质中释放均较为缓慢, 累积释放度分别为 $(90.55 \pm 4.65)\%$, $(81.48 \pm 5.92)\%$, $(66.24 \pm 3.00)\%$, $(51.93 \pm 2.35)\%$, 其中在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液与 pH 3.0 PBS 中的释放无显著性差异($f_2 > 50$)。结果见图 1 和表 1。

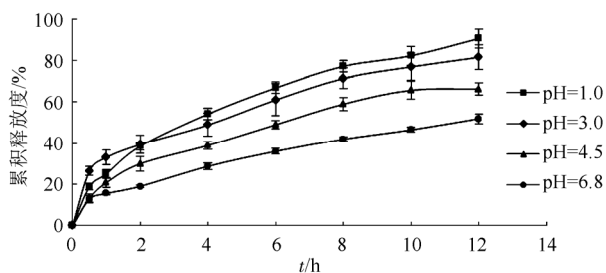


图1 不同释放介质下THP胃漂浮微球的释放曲线($n=6$)
Fig. 1 Release curve of THP gastric floating microsphere in different release medium($n=6$)

表1 不同释放介质下微球释放曲线相似度评价

Tab. 1 Similarity evaluation of release curve of microsphere in different release medium

介质1	介质2	f_2
0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液	pH 3.0 PBS	62
0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液	pH 4.5 PBS	44
0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液	pH 6.8 PBS	31
pH 3.0 PBS	pH 4.5 PBS	47
pH 3.0 PBS	pH 6.8 PBS	33
pH 4.5 PBS	pH 6.8 PBS	48

2.3.3.2 THP 胃漂浮微球在不同转速下的释放性能考察 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液做释放介质, 将同一批 THP 胃漂浮微球分别用 50, 100, 150 r·min⁻¹ 的转速测定不同时间的释放度, 考察这 3 种转速对 THP 胃漂浮微球释放度的影响并绘制释放曲线。结果显示, 在 12 h 内 THP 胃漂浮微球在 3 种转速下的累积释放度分别为(84.26±3.22)%, (90.55±4.65)%, (94.70±2.15)%, 释放曲线两两之间无显著性差异, 表明转速条件对药物释放行为影响不明显。结果见图 2 和表 2。

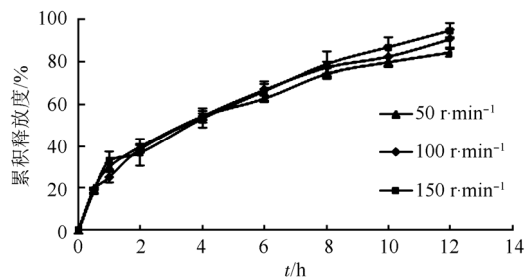


图2 不同转速下THP胃漂浮微球的释放曲线($n=6$)
Fig. 2 Release curve of THP gastric floating microsphere in different speeds($n=6$)

表2 不同转速下微球释放曲线相似度评价

Tab. 2 Similarity evaluation of release curve of microsphere in different speeds

转速1	转速2	f_2
50 r·min ⁻¹	100 r·min ⁻¹	75
50 r·min ⁻¹	150 r·min ⁻¹	67
100 r·min ⁻¹	150 r·min ⁻¹	71

2.3.4 THP 胃漂浮微球与参比制剂的释放性能比较 目前, 以 THP 为模型药物的上市药品有罗通定片, 本实验以罗通定片为参比制剂, 分别采用中国药典 2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法第一法转篮法和第二法浆法, 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为释放介质, 考察并比较了 THP 胃漂浮微球与普通片剂的体外释放性能。结果表明, 在 0.5 h 时, 罗通定片的释放度已接近 80%, 2 h 能基本完全释放, 而 THP 胃漂浮微球 0.5 h 内释放度<20%, 4 h 内累积释放达 50%, 12 h 累积释药 90.55%, 且 0.5~12 h 的释药速度平稳而缓慢, 具有显著的缓释特征。结果见图 3。

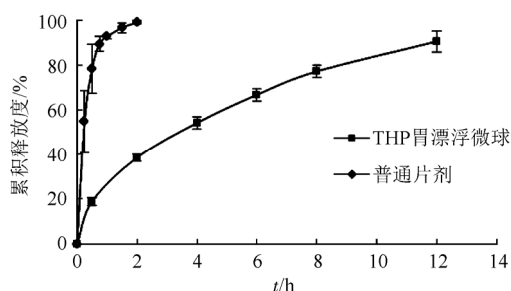


图3 THP胃漂浮微球与参比制剂的体外释放曲线($n=6$)
Fig. 3 In vitro release curve of THP gastric floating microsphere and reference preparation ($n=6$)

2.4 THP 胃漂浮微球体外释放模型拟合

以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为释放介质, 考察 THP 胃漂浮微球体外 12 h 的药物释放行为, 以累积释放度对 t 分别进行零级方程、一级方程、Higuchi 方程及 Weibull 方程拟合, 结果见表 3。按照拟合度大小排列: Higuchi 方程>一级方程>Weibull 方程>零级方程。结果表明, THP 胃漂浮微球在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中的释放机制与 Higuchi 释药模型较接近。

表3 体外释放模型的拟合结果

Tab. 3 Results of fitted drug release models

拟合方程	方程	k
零级方程	$R=0.058\ 2t+0.275\ 5$	0.960\ 8
一级方程	$\ln(1-R)=-0.181\ 7\ t-0.136\ 2$	0.983\ 0
Higuchi	$R=0.249\ 11t_{1/2}+0.061\ 6$	0.994\ 9
Weibull	$\ln\ln[1/(1-R)]=0.683\ 8\ln t-0.993$	0.972\ 5

3 讨论

胃漂浮给药系统^[6-7]是根据流体动力学平衡控释系统原理设计, 口服遇胃液后, 表面形成一层凝胶屏障, 其厚度随着时间的延长而增加, 可控制药物进入胃液的扩散速率, 并维持相对密度小于胃内容物而漂浮于胃液之上, 实现胃部滞留的胃

漂浮制剂。因此,漂浮性能及释放特征是胃漂浮制剂重要的考察因素。

药物制剂在不同 pH 条件下的释放度是评价其在人体内胃、肠道释放情况(老年人、儿童、胃酸缺乏者、胃病患者等)的重要依据,同时也可指导临床合理用药^[8],而不同人群胃肠道蠕动情况也不同。因此,本研究选择不同介质(0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液、pH 3.0 PBS、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS)、不同转速(50, 100, 150 r·min⁻¹)模拟胃肠道环境,以考察延胡索乙素胃漂浮微球体外漂浮及释放特征。

理想的延胡索乙素胃漂浮微球,要求胃漂浮性能好,具有良好的定位缓释效果,且释药完全。本研究结果显示,延胡索乙素胃漂浮微球起漂迅速,持漂时间长,可满足在胃部环境下的漂浮作用;在不同释放介质中,均能缓慢释放,且无突释现象,其中在最接近胃部酸性环境的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中释放最完全,12 h 基本释药完全,说明该微球缓慢释放效果较好;在 3 种转速下,均能缓慢释放,12 h 基本释药完全,且两两之间均无显著性差异,说明转速大小对延胡索乙素胃漂浮微球的体外释放影响不明显,适合胃肠道蠕动程度不同、个体差异较大的患病人群。

目前已上市的延胡索乙素制剂有罗通定片,给药次数为每天 3 次,患者顺应性较差。本实验选择 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为释放介质,模拟胃酸环境,考察延胡索乙素胃漂浮制剂与罗通定片的体外累积释放度,结果显示,罗通定片释药迅速,2 h 内基本完全释放,而 THP 胃漂浮微球 12 h 内

释药完全,且速度平稳而缓慢,无突释现象,具有显著的缓释特征,其释放机制与 Higuchi 释药模型较接近,说明延胡索乙素胃漂浮微球的释药特征达到了设计要求。

口服固体缓控释制剂的体外释放实验在一定程度上可预测制剂的体内释药行为,但前提是其释药特征具有良好的体内外相关性,本研究在后期将进一步对延胡索乙素胃漂浮微球进行体内评价,为开发延胡索乙素新剂型奠定基础。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 130.
- [2] FENG J, YU Z Y, YANG H J, et al. Chemical constituents from *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2013, 19(6): 124-127.
- [3] HU T T, ZHANG X, MA S Z, et al. Chemical constituents from *Corydalis yanhusuo* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(15): 1917-1920.
- [4] ZHANG X C. Study on curcumin inclusionn gastric floating microspheres [D]. Jinan: Shandong University. 2013.
- [5] ZHOU W, XIE H, LIU C, et al. Preparation of ganciclovir-resinate sustained microcapsules by emulsion-solvent diffusion method [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(3): 262-266.
- [6] LI Y, XU C, ZHANG Q, et al. *In vitro* anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer disease [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 98(3): 329-333.
- [7] ZHANG W, SONG H T, ZHANG Q, et al. Preparation of gastric floating sustained-release capsules of *Tripterygium wilfordii* by using multiparticulate time-controlled release technology [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(22): 2867-2871.
- [8] ZHANG J G, GUO Y Y, CHEN W X, et al. Study on 3-D release characteristics and mathematical model of theophylline sustained-release tablets from different factories [J]. China Pharm(中国药业), 2010, 19(3): 7-9.

收稿日期: 2015-04-23

介孔二氧化硅纳米粒增溶型非诺贝特片剂的制备及体内外研究

费伟东, 吴超*, 邱阳, 郭威, 张思敏(辽宁医学院, 辽宁 锦州 121001)

摘要: 目的 制备介孔二氧化硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, HK)增溶型非诺贝特(fenofibrate, FNB)片剂并进行体内外研究。方法 用吸附法以 HK 为 FNB 的载体制成固体分散体(FNB-HK)。采用差示扫描量热法、X 射线衍射法和傅里叶红外光谱法分析非诺贝特在 FNB-HK 中的存在状态。通过考察体外溶出度,优化处方并制片。将自制片和市售片分别对家兔单剂量口服给药,采用高效液相色谱法测定家兔血浆药物浓度。结果 FNB-HK 表征表明 HK 能够抑制非

基金项目: 辽宁省大学生创新创业训练计划项目(201310160027); 校长基金-奥鸿博泽基金-医药创新专项(XZJJ20130104-07)

作者简介: 费伟东, 男 Tel: 18841617398 E-mail: 18841617398@163.com *通信作者: 吴超, 男, 博士, 副教授 Tel: 18104069150 E-mail: wuchao27@126.com