

REFERENCES

- [1] ZHANG S, WU J, WANG H, et al. Liposomal oxymatrine in hepatic fibrosis treatment: formulation, *in vitro* and *in vivo* assessment [J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15(3): 620-629.
- [2] CUI X, WANG Y, KOKUDO N, et al. Traditional Chinese medicine and related active compounds against hepatitis B virus infection [J]. Biosci Trends, 2010, 4(2): 39-47.
- [3] DONG X Q, DU Q, YU WH, et al. Anti-inflammatory effects of oxymatrine through inhibition of nuclear factor-kappa B and mitogen-activated protein kinase activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells [J]. Iran J Pharm Res, 2013, 12(1): 165-174.
- [4] WEI J, ZHU Y, XU G, et al. Oxymatrine extracted from sophora flavescens inhibited cell growth and induced apoptosis in human osteosarcoma MG-63 cells *in vitro* [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(2): 1439-1444.
- [5] WANG Y, XU Y H, XIONG A Q, et al. Proective effect of oxymatrine on chronic heart failure and ADMA metabolism pathway in isoproterenol-induced chronic heart failure in rats [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(3): 471-477.
- [6] LI J L, HUANG H L. Epidemiological characteristics of adverse reation of oxymatrine on database analyze [J]. Anti-tumor Pharm(肿瘤药理学), 2011, 1(2): 142-149.
- [7] ALEXANDER A, DWIVEDI S, AJAZUDDIN, et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery [J]. J Control Release, 2012, 164(1): 26-40.
- [8] CHEN X L, LI J, DENG Z Y, et al. Regulating effect of oxymatrine on TGF- β 1 in CCl₄-induced hepatic fibrosis rats [J]. Chin J Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2009, 25(6): 761-764.
- [9] JIAN Y C, LI W, HE Y, et al. Effect of oxmatrine on hepatic gene expression profile in experimental liver fibrosis of rat [J]. Chin J Integr Med(中国结合医学杂志), 2012, 18(4): 445-450.
- [10] LU B. New Techniques and New Dosage Forms of Drugs(药物新剂型与新技术) [M]. 2th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 507-508.
- [11] ZHENG H. Studies on the cutaneous pharmacokinetics and metabolites of the alkaloids in rats [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2007.
- [12] XU H, DAI L, SHEN C L, et al. Preparation and *in vitro* release of matrine gels [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(1): 8-11.
- [13] LIANG Z Y, YANG J M, DU L F, et al. Study on percutaneous permeation of Ethosomes Gel of Cinnamon extract [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(11): 1202-1206.
- [14] HUA N, LU W, GUO R C. Development and evaluation of terpene penetration enhancers [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(24): 2875-2881.
- [15] 梁建新, 屈杏芬, 曾文铤, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2010, 6(30): 1505-1507.
- [16] MENG Z J, CHEN Y, TANG S B, et al. Clinic investigation of oxymatrine for therapy of chronic hepatitis B [J]. Chin J Inf TCM(中国中医药信息杂志), 2005, 12(4): 10-11.

收稿日期: 2015-05-26

Box-Behnken 效应面法优化苦参碱类脂囊泡的处方

王建筑, 毕研平, 李菲, 郝吉福(泰山医学院药学院, 山东 泰安 271016)

摘要: 目的 通过 Box-Behnken 试验设计, 优选苦参碱类脂囊泡的最佳处方。方法 采用 3 因素 3 水平 Box-Behnken 优化设计, 逆向蒸发法制备苦参碱类脂囊泡, 利用效应面法对影响包封率和载药量的因素进行考察, 采用二次多项式模型描述各指标与因素间的数学关系, 最后对优化处方进行验证。**结果** 优化处方为: 山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇比例为 2.64:1, 药物与类脂材料比例为 1:5.15, 有机相水相比例为 5:1。制得的囊泡包封率为 46.02%, 载药量为 13.20%。**结论** 采用 Box-Behnken 效应面法得到了苦参碱类脂囊泡的优化模型, 实现了处方优化, 各项指标与预测值均能较好地吻合, 模型选用合理有效。

关键词: 苦参碱; 非离子表面活性剂囊泡; Box-Behnken 设计

中图分类号: R944.9

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1342-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.013

Optimization on Formulation of the Matrine Noisomes by Box-Behnken Design and Response Surface Methodology

WANG Jianzhu, BI Yanping, LI Fei, HAO Jifu(Pharmacy Department of Taishan Medical College, Taian 271016, China)

基金项目: 泰安市科技发展规划(201440774-16)

作者简介: 王建筑, 男, 硕士, 讲师

Tel: 13668681261

E-mail: jzwang@tsmc.edu.cn

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of matrine niosomes by Box-Behnken design and response surface methodology. **METHODS** The matrine niosomes were prepared by the reverse-phase evaporation technique. The effects of the factors, such as the quality rate of sorbitan nonostearate and cholesterol, the quality rate of drug and lipid, the volume rate of organic phase and aqueous phase, on the entrapment efficiency, the drug loading rate were evaluated and optimized by Box-Behnken design. The mathematical relationship between the indexes and the factors was described by using the two polynomial model. **RESULTS** The optimal formulation was as follows: the ratio of sorbitan nonostearate and cholesterol was 2.64 : 1, the ratio of drug to lipid was 1 : 5.15, and the ratio of organic phase to aqueous phase 5 : 1. In the optimized matrine niosomes formulation, the entrapment efficiency was 46.02%, the drug loading rate was 13.20%. **CONCLUSION** Each index of the optimized matrine niosomes formulation is well fitted with the predicted value. Therefore, the adopted model is reasonable and effective.

KEY WORDS: matrine; nonionic surfactant vesicle; Box-Behnken design

苦参碱是由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成的,其主要成分有苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐定碱等多种生物碱^[1],以苦参碱含量最高。苦参碱具有非甾体类激素样抗炎、抗过敏作用^[2-3],有望成为不良反应少的抗炎及抗过敏剂,已有报道临床上用于治疗荨麻疹、湿疹、急性肾炎、鼻炎及皮炎,目前已有醇质体、微乳等^[4]剂型通过皮肤给药来进行治疗。

非离子表面活性剂囊泡是由合成的非离子表面活性剂与胆固醇形成的一种单室或多室封闭双层结构的有序组织聚集体,简称囊泡^[5-8]。囊泡具有与细胞膜非常相似的双分子层结构,具有良好的生物组织相容性,能够降低体内毒性,起到药物靶向作用,并能调节药物体内分布和释放,提高生物利用度。由非离子表面活性剂替代磷脂而形成的囊泡相比于脂质体,具有结构稳定、成分确定、成本低、易于存放、无毒性及不良反应等优点,成为新型药物传递系统研究的热点之一。

Box-Behnken效应面法^[9-11]是近年来国外药理学工作者常用的试验设计方法,适用于多因素3水平试验设计,使用方便,优选条件预测性好。类脂囊泡的类脂膜具有高度的变形能力,能更有效地传输药物通过角质层,进入皮肤深层甚至血液循环,因此研究者采用类脂囊泡这一新型递药系统来提高水溶性药物的经皮渗透率。本实验采用逆向蒸发法制备苦参碱类脂囊泡,利用Box-Behnken效应面法优化影响类脂囊泡载药量和包封率的处方工艺。

1 仪器与试剂

旋转蒸发仪 RE-52A(上海亚荣生化仪器厂); KQ3200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); JY92-2D 超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司); SIGMA 3K30 型超速冷冻离

心机(北京东方安诺生化科技有限公司); 伊利特高效液相分析仪(大连伊利特分析仪器有限公司)。

苦参碱原料药(西安天则生物科技有限公司,批号: 20120617,纯度: 98%); 苦参碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号: 110805-200508,纯度 $\geq 98\%$); 山梨醇酐单硬脂酸酯(国药集团化学试剂有限公司,批号: 20130313); 胆固醇(国药集团化学试剂有限公司,批号: 850426); 甲醇(色谱纯,天津市巴斯夫化工有限公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 苦参碱类脂囊泡的制备

采用逆向蒸发法制备苦参碱类脂囊泡。精密称取处方量的山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇溶于3 mL二氯甲烷中,置于250 mL圆底烧瓶中减压蒸发去除有机溶剂,使其在烧瓶壁上形成一层均匀的薄膜后加入二氯甲烷溶解,再加入磷酸盐缓冲液溶解的苦参碱溶液1 mL形成两相体系。在水浴中探头超声5 min,形成稳定的W/O乳剂,减压下旋转蒸发除去其中的有机溶剂,形成胶态后加入10 mL磷酸盐缓冲液,继续旋转水合30 min,放置2 h使其充分水化后,探头超声20 min,即得苦参碱类脂囊泡白色混悬液,将制备的类脂囊泡在4 ℃下经20 000 r·min⁻¹高速低温离心后,弃去上清液,沉淀即为所制备苦参碱类脂囊泡。

2.2 苦参碱囊泡包封率测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱: BaseLine[®]-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-三乙胺溶液(105 : 45 : 0.02); 流速: 1 mL·min⁻¹; 检测波长: 220 nm, 进样量: 20 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称定苦参碱对照品0.004 g置于100 mL量瓶中,甲醇溶解定容至刻度,即得苦参碱对照品贮备液。分别精密量取

贮备液0.4, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 8.0 mL至10 mL量瓶中, 以甲醇稀释定容, 摇匀即得。

2.2.3 标准曲线的制备 将“2.2.2”项下各浓度对照品溶液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 以峰面积 A 对药物浓度 C 作图, 得苦参碱的回归方程 $A=14\,932C+155.86(r=0.998\,2)$, 苦参碱浓度在 $1.6\sim 32\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.4 仪器精密度试验 取苦参碱对照品溶液, 进样 $20\,\mu\text{L}$, 重复测定 5 次, 以苦参碱的峰面积计算 $\text{RSD}=1.26\%(n=5)$, 表明仪器精密度符合要求。

2.2.5 重复性试验 精密取苦参碱原料药, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液 5 份, 进样 $20\,\mu\text{L}$, 以苦参碱的峰面积计算 $\text{RSD}=1.49\%(n=5)$, 表明其重复性符合方法学要求。

2.2.6 稳定性考察 取 $5\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 苦参碱对照品溶液, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 进样 $20\,\mu\text{L}$ 测定, 以苦参碱的峰面积计算 $\text{RSD}=1.98\%(n=5)$, 表明苦参碱对照品在 12 h 内稳定性良好。

2.2.7 加样回收率试验 分别精密取苦参碱对照品液(2.5, 5, $10\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 加入到空白囊泡和已知含量的囊泡样品中, 处理后进样测定, 计算回收率均 $>97.5\%$, $\text{RSD}=2.54\%$ 。

2.3 包封率和载药量的测定

将类脂囊泡与游离药物采用高速离心分离后, 向其中加入一定量的苦参碱溶液, 经涡旋混匀后再经离心后测定发现, 高速离心法能够很好地分离游离药物与类脂囊泡。取制备好的苦参碱类脂囊泡 $0.25\,\text{mL}$, 加入适量甲醇作为破乳剂, 置于涡旋混匀仪上充分混匀 3 min, 注入 HPLC 分析, 测定总药量 $W_{\text{总}}$ 。将制备好的苦参碱类脂囊泡液 $0.2\,\text{mL}$ 装入 $2.5\,\text{mL}$ 的离心管中, 用磷酸盐缓冲液定容至 $2\,\text{mL}$, 选择转速 $20\,000\,\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 超速低温离心 20 min, 取上清液采用 HPLC 测定游离药物的含量 $W_{\text{游}}$, 计算包封率: $\text{EE}=(W_{\text{总}}-W_{\text{游}})/W_{\text{总}}\times 100\%$ 。

取上述离心后的样品进行冷冻干燥, 称量冻干品的质量即为囊泡总重 $W_{\text{囊泡}}$ 。计算囊泡载药量: $\text{DL}(\%)=(W_{\text{总}}-W_{\text{游}})/W_{\text{囊泡}}\times 100\%$ 。

2.4 处方工艺优化试验

2.4.1 试验设计 采用 Box-Behnken 设计效应面法优化处方工艺。对于脂质载体的优化一般选择包封率、载药量和粒径作为指标, 但在单因素考察中发现, 处方组成对粒径并无显著性影响, 因此在单因素考察实验的基础上, 选择对苦参碱囊

泡包封率和载药量影响显著的 3 个因素, 即山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇用量比例(A)、药脂比(B)和有机相/水相比比例(C), 在 3 个水平上进行了优化研究, 每个因素的低、中、高 3 个水平分别记作 -1 、 0 、 $+1$ 。以苦参碱类脂囊泡的包封率(Y_1), 载药量(Y_2)为响应值, 建立数学模型优化处方, 试验设计见表 1。

表 1 Box-Behnken 实验设计及响应值($n=3$)

Tab. 1 Box-Behnken experimental design and response values ($n=3$)

处方	因素			EE/%	DL/%
	A	B	C		
1	1.00(-1)	5.00(-1)	4.00(0)	37.12	9.09
2	5.00(1)	5.00(-1)	4.00(0)	35.37	14.29
3	1.00(-1)	10.00(1)	4.00(0)	38.42	4.76
4	5.00(1)	10.00(1)	4.00(0)	41.95	7.69
5	1.00(-1)	7.50(0)	3.00(-1)	38.91	6.38
6	5.00(1)	7.50(0)	3.00(-1)	40.75	10.04
7	1.00(-1)	7.50(0)	5.00(1)	46.67	6.28
8	5.00(1)	7.50(0)	5.00(1)	43.42	10.04
9	3.00(0)	5.00(-1)	3.00(-1)	36.33	13.07
10	3.00(0)	10.00(1)	3.00(-1)	41.56	6.99
11	3.00(0)	5.00(-1)	5.00(1)	43.05	13.04
12	3.00(0)	10.00(1)	5.00(1)	40.71	6.97
13	3.00(0)	7.50(0)	4.00(0)	37.46	9.63
14	3.00(0)	7.50(0)	4.00(0)	37.64	9.03
15	3.00(0)	7.50(0)	4.00(0)	38.12	9.34
16	3.00(0)	7.50(0)	4.00(0)	36.70	9.43
17	3.00(0)	7.50(0)	4.00(0)	38.30	9.72

2.4.2 数据处理 分别测定 Y_1 、 Y_2 2 个指标, 结果见表 1, 按照 Box-Behnken 实验设计的统计学要求, 利用 Box-Behnken 试验设计软件对各个指标数据进行回归分析, 得二次多元回归模型为:

$$Y_1=37.64-0.046A+1.35B-2.04C+1.32AB-1.27AC+1.89BC+1.30A^2-0.73B^2+3.50C^2(r=0.970\,1)$$

$$Y_2=9.43+1.96A-2.89B-0.006C-0.57AB+0.000AC+0.0025BC-1.17A^2+0.69B^2-0.10C^2(r=0.997\,5)$$

从上述 2 个拟合的二项式方程的相关系数来看, 拟合程度较好, 可以用此模型对苦参碱类脂囊泡的处方进行分析和预测。从统计结果分析可知, 模型(Y_1)中 B、C、AB、BC、 A^2 ($P<0.05$)显著, C^2 极显著($P<0.001$), 其他不显著; 模型(Y_2)中 AB、 B^2 ($P<0.05$)显著, A、B、 A^2 ($P<0.001$)极显著, 其他不显著。

2.4.3 效应面优化与预测 根据该制剂设计要

求, 目标参数 EE 和 DL 应获得数值较大的处方, 应用 Design Expert 8.0 实验设计优化软件绘制各

因变量(A、B、C)对响应值(Y_1 和 Y_2)影响的三维曲面图, 见图 1。

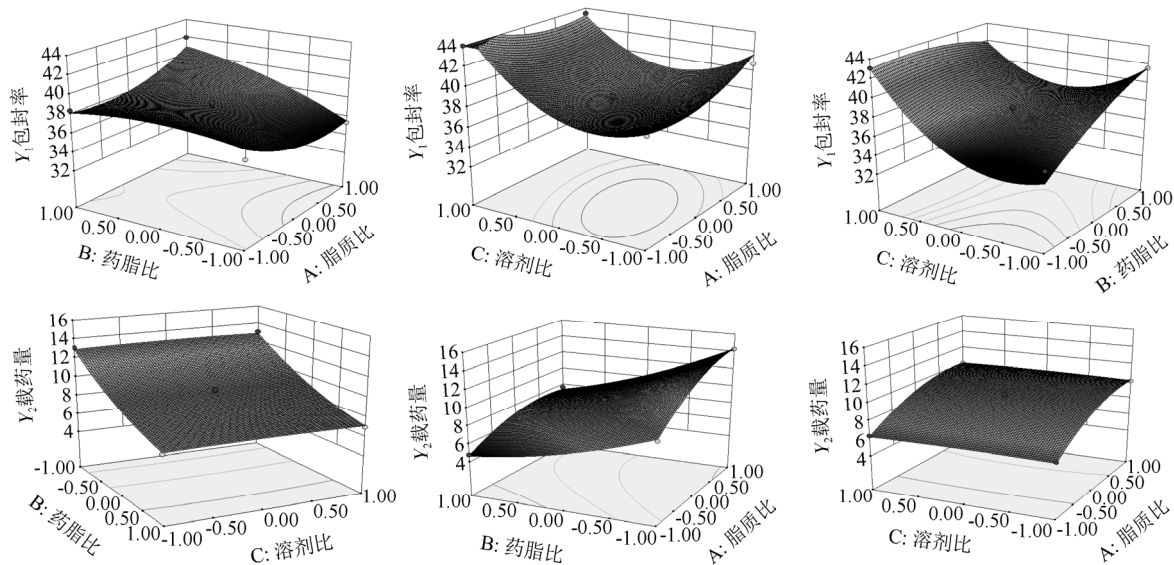


图 1 各因素与响应值的三维图
Fig. 1 Three-dimensional plot of independent factors and response values

为了考察苦参碱囊泡最佳制备工艺条件的稳定性与可重复性, 按照上述限定条件进行优化, 得到优化后处方见表 2。按照表 2 最佳处方组合进行试验。由验证试验结果可知, 2 号处方的实验观察值和模型预测值比较接近, 偏差最小, 模型的预测性良好, 故选择 2 号处方作为优化处方, 即: 山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇比例为 2.64:1, 药物与类脂材料比为 1:5.15, 有机相水相比比例为 5:1, 包封率平均值 46.02%, 载药量平均值为 13.20%。

表 2 苦参碱类脂囊泡模型验证中的预测值和实测值
Tab. 2 Predicted and actual values of matrine-loaded niosomes formulation

编号	A	B	C	EE			DL		
				预测	实测	偏差	预测	实测	偏差
1	-0.16	-0.98	1.00	48.45	47.41	2.15	13.37	13.00	2.77
2	-0.18	-0.94	1.00	47.54	46.02	3.19	13.15	13.20	0.38
3	1.00	0.25	-0.88	47.08	46.23	1.81	13.33	12.99	2.55

2.5 苦参碱类脂囊泡的粒径分布

取按最优处方制备的苦参碱类脂囊泡样品混悬液适量, 用蒸馏水稀释至一定浓度, 采用马尔文激光粒度分析测定仪测定粒径及粒径分布, 结果见图2。由图2可见, 苦参碱类脂囊泡粒度分布为单峰分布, 类脂囊泡的平均粒径为246.4 nm,

多分散指数为0.291。结果表明, 采用逆向蒸发法制备的类脂囊泡粒径较小, 粒度分布较为均匀。

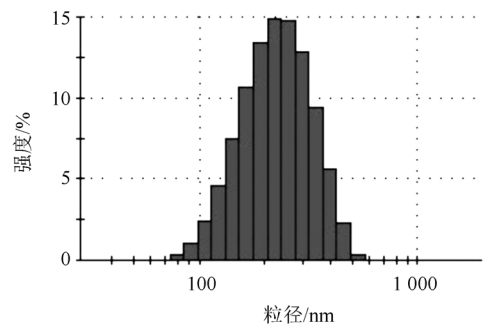


图 2 苦参碱类脂囊泡的粒径分布图
Fig. 2 Particle size distribution of matrine niosomes

2.6 渗漏率的测定

将制得的类脂囊泡测定包封率后, 分为2份, 一份直接放于冰箱中冷藏室4℃下保存, 另外一份冷冻干燥后后保存, 分别在30 d后测定包封率, 按下式计算渗漏率: 渗漏率=(当日测得的包封率-30 d后测定的包封率)/当日测得的包封率×100%。

结果显示: 在4℃下保存30 d, 不经冷冻干燥直接保存的苦参碱类脂囊泡的包封率下降了9.56%, 而经冷冻干燥后的苦参碱类脂囊泡包封率仅下降了2.38%, 说明, 由于苦参碱良好的水溶性, 苦参碱类脂囊泡制备后应进行冷冻干燥后进行保存。

3 讨论

在非离子型表面活性剂类脂囊泡单因素(山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇的比例、药物与脂质比例、有机相与水相比比例、药物的浓度和等)考察过程中发现,影响类脂囊泡性质的3个因素主要是山梨醇酐单硬脂酸酯与胆固醇的比例、药物与脂质比例、有机相与水相比比例。因此以这3个因素为考察对象,以包封率、载药量为主要考察指标进行Box-Behnken实验设计。

采用Box-Behnken 实验设计优化苦参碱非离子型类脂囊泡处方的过程中,从各影响因素与响应值之间的三维效应曲面图可以看出,影响类脂囊泡包封率最主要的因素为药物脂质的比例和有机相/水相比比例,磷脂和胆固醇的比例对其包封率无显著影响。固定药物脂质比或山梨醇酐单硬脂酸酯胆固醇比例不变,包封率随着有机相/水相比比例的增加先减小后增大。而在山梨醇酐单硬脂酸酯/胆固醇比例高水平时,包封率随着药物脂质比的增加而减少;在有机相/水相比比例高水平时,包封率随着药脂比的增加而增加。影响类脂囊泡载药量的主要影响因素是药物脂质的比例,而山梨醇酐单硬脂酸酯胆固醇的比例和有机相水相比比例对载药量影响不显著。

本实验通过Box-behnken效应面法优化了苦参碱类脂囊泡的处方,按此处方制备的类脂囊泡包封率与载药量的实测值与预测值偏差较小,预测性能较好,所制备的苦参碱类脂囊泡粒径均匀,包封率较高,经冷冻干燥后保存能够有效地降低渗漏率,为苦参碱类脂囊泡的进一步研究奠定了良好的基础。但作为临床应用剂型,本实验中所

制备的包封率较低,将来可通过工艺技术的改进来进一步提高其包封率。

REFERENCES

- [1] 张丽华,陈邦恩,潘明佳.苦参碱药理作用研究进展[J].中草药,2009,40(6):1000-1003.
- [2] GUO L F, TONG S S, YU J N. Advance in studies on anti-tumor mechanism of matrine [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2013,38(20):3409-3412.
- [3] ZHANG Y J, XIA T, ZHAO J B. Effects of matrine on the differentiation of SMMC-7721 cell lines [J]. J Fourth Mil Med Univ(第四军医大学学报),2008,19(3):432.
- [4] LIU X Y, LIU H, ZHANG Y D. Preparation and *in vitro* percutaneous permeation profile of matrine ethosomes [J]. J Clin Rehabil Tiss Eng Res(中国组织工程研究),2009,13(25):4857-4860.
- [5] 赵晓宇,李慧,张保献.新型药物载体非离子表面活性剂囊泡的应用研究进展[J].中国医院药学杂志,2008,28(10):833-835.
- [6] JIANG S H, GE Y R, WANG Z Y. Fundamental research of non-ionic surfactant based vesicles [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用),2007,1(11):98-101.
- [7] VARSHOSAZ J, PARDAKHTY A, HAJHASHEMI V I. Development and physical characterization of sorbitan monoester niosomes for insulin oral delivery [J]. Drug Deliv,2003,10(4):251-262.
- [8] ZHOU Y B, HE H, ZHAO H Z. Construction and characterization of methotrexate nonionic surfactant niosomes [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志),2014,23(16):1946-1950.
- [9] LIU Y, GUO W Y. Optimization of oxaliplatin liposome formulation by Box-Behnken experimental design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学),2013,30(11):1196-1202.
- [10] XING C F, HU H Y, YANG C R. Optimization of vinpocetine long circulation liposome formulation by Box-Behnken experimental design [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报),2009,26(10):761-766.
- [11] 吴伟,崔光华.星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J].国外医学:药学分册,2000,27(5):292-297.

收稿日期:2015-05-11

亲水凝胶骨架材料制备盐酸多奈哌齐缓释片的可行性研究

刘晓鸣^{1,2},施祥杰²,郭晓迪²,袁弘¹(1.浙江大学,杭州 310058;2.浙江华海药业股份有限公司,浙江 临海 317024)

摘要:目的 采用亲水凝胶骨架材料制备盐酸多奈哌齐缓释片,并对其质量进行评价。方法 采用亲水凝胶骨架材料 HPMC K100LV 和 K4M 联用通过干法制粒工艺制备盐酸多奈哌齐缓释片,以溶出曲线相似性 f_2 值作为评价指标,通过正交设计进行处方优化,用高效液相色谱法进行含量和杂质检测,通过加速和长期试验考察片剂稳定性。结果 以该方法制备的盐酸多奈哌齐缓释片质量稳定,具有与原研制剂一致的溶出特征。结论 以该方法制备盐酸多奈哌齐缓释片具有可行性。

作者简介:刘晓鸣,男,工程师 Tel: (0576)85016517 E-mail: liuxiaoming@huahaipharm.com