

3256-3265.

[10] 叶 蕾, 胡容峰, 王晓华, 等. 星点设计-效应面法优化葛根素自微乳工艺[J]. 中成药, 2014, 36(3): 514-519.

[11] 何选林, 王群英. RP-HPLC 法同时测定三黄片中 7 种成分[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1522-1524.

[12] 赵丹丹, 黄 挺, 黄绳武. 依托泊苷过饱和自微乳化释药系统的制备工艺及质量评价研究[J]. 中草药, 2015, 46(6): 822-831.

[13] 李秋萍, 戴俊东, 翟文文, 等. 单纯形网格法优化设计姜黄素-胡椒碱复方自微乳制剂处方[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3936-3944.

[14] Warisnoicharoen W, Lansley A B, Lawrence M J. Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behaviour[J]. *Int J Pharm*, 2000, 198(1): 7-27.

[15] Rao Z C, Si L Q, Guan Y B, *et al.* Inhibitive effect of cremo-

phor RH40 or tween 80-based self-microemulsifying drug delivery system on cytochrome P450 3A enzymes in murine hepatocytes[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(5): 562-568.

[16] 祁利平, 董艳艳, 张景姣, 等. 复方痛痹舒自微乳基质组成的研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3359-3365, 3376.

[17] 叶 蕾, 胡容峰, 王晓华, 等. 星点设计-效应面法优化葛根素自微乳工艺[J]. 中成药, 2014, 36(3): 514-519.

[18] 陈 笑, 富志军. 星点设计-效应面法优化莲心总碱自微乳处方[J]. 中成药, 2016, 38(7): 1490-1495.

[19] 杨 露, 李小芳, 罗 佳, 等. 单纯形网格法优选柿叶总黄酮自微乳处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 13-17.

[20] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1921-1929.

不同混合溶剂对丹参酮Ⅱ_A-PLGA 微球的影响

周苗苗¹, 张 霞¹, 李治芳¹, 王文苹^{1,2,3*}

(1. 宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏回药现代化工程技术研究中心, 宁夏 银川 750004; 3. 回医药现代化教育部重点实验室, 宁夏 银川 750004)

摘要: **目的** 考察不同混合溶剂(二氯甲烷-二氧六环、二氯甲烷-乙酸乙酯、二氯甲烷-丙酮、二氯甲烷-乙腈)对丹参酮Ⅱ_A-PLGA 微球的影响。**方法** 乳化-溶剂挥发法制备微球后, 测定其载药量、包封率、粒径、体外释放度、药物分布参数, 分析微球性能与溶剂性质的相关性。**结果** 所得微球平均载药量约 10%, 包封率约 90%, 粒径约 40 μm。不同混合溶剂中微球体外释放行为、药物分布存在明显差异, 相关性显著。**结论** 混合溶剂对丹参酮Ⅱ_A-PLGA 微球性能和药物分布有较大影响。

关键词: 丹参酮Ⅱ_A; PLGA 微球; 混合溶剂; 载药; 释药

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)01-0007-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2019. 01. 002

Effects of different solvent mixtures on tanshinone Ⅱ_A-loaded PLGA microspheres

ZHOU Miao-miao¹, ZHANG Xia¹, LI Zhi-fang¹, WANG Wen-ping^{1,2,3*}

(1. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Ningxia Engineering and Technology Research Center for Modernization of Hui Medicine, Yinchuan 750004, China; 3. Ministry of Education Key Laboratory for Modernization of Hui Medicine, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effects of different solvent mixtures (dichloromethane-dioxane, dichloromethane-ethyl acetate, dichloromethane-acetone, dichloromethane-acetonitrile) on tanshinone Ⅱ_A-loaded PLGA

收稿日期: 2018-06-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660665)

作者简介: 周苗苗 (1992—), 女, 硕士生, 研究方向为新型给药系统及载药材料。Tel: 15699516256, E-mail: 1312210265@qq.com

*** 通信作者:** 王文苹 (1977—), 女, 博士, 教授, 研究方向为新型给药系统及载药材料。Tel: (0951) 6880581, E-mail: 784490228@qq.com

microspheres. **METHODS** Emulsion-solvent evaporation method was applied to preparing microspheres, after which their drug loading, encapsulation efficiency, particle size, *in vitro* release and drug distribution parameters were determined, along with the correlation analysis of microsphere performance and solvent properties. **RESULTS** The obtained microspheres demonstrated the average drug loading of about 10%, encapsulation efficiency of about 90%, and particle size of about 40 μm. Obvious differences existed in the microspheres' *in vitro* release behaviors and drug distributions in different solvent mixtures, together with significant correlations. **CONCLUSION** Solvent mixtures have great effects on the performance and drug distributions of tanshinone II_A-loaded PLGA microspheres.

KEY WORDS: tanshinone II_A; PLGA microspheres; solvent mixtures; drug loading; drug release

作为制备载药缓释微球最常用的方法，乳化-溶剂挥发法工艺过程中因所用溶剂理化性质、移除速率的差异，可影响微球形态、粒径、释药速率等性能^[1]。其中，二氯甲烷是制备微球最常用的有机溶剂，当与其他溶剂混合制备微球时，可与药物、载体、内外相间产生相互作用，进而影响载药微球性能，故考察溶剂体系与微球常规性能之间的相关性具有重要意义。

丹参酮 II_A 是丹参中提取得到的脂溶性菲醌类化合物，对冠心病、心绞痛、心律失常等疗效显著，临床应用广泛^[2]，该成分微溶或部分溶于水^[3]，自身具有荧光特性^[4]，有利于在激光共聚焦显微镜下直接观测药物分布特征。因此，本实验以其为模型药物，采用二氯甲烷及其混合溶剂体系制备丹参酮 II_A-PLGA 微球，通过荧光分析考察混合溶剂对微球中药物分布的影响，并尝试将溶剂特征与微球性能相关联。

1 材料

PL203 电子天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; QL-861 涡旋仪 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); T10BS25 均质机 (德国 IKA 公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); FD-1C 冷冻干燥机 (北京德天佑仪器有限公司); THI-100 恒温培养摇床 (上海一恒科学仪器有限公司); Agilent 1260

高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Microtrac X-100 粒径测定仪 (美国霍尼韦尔公司); FV1000-IX81 激光扫描共聚焦显微镜 (日本 Olympus 公司)。

丹参酮 II_A (南京景竹生物科技有限公司, 批号 JZ2015082403)。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) (90 kDa, 50/50, 山东省医疗器械研究所, 批号 16030206); 聚乙烯醇 1788 型 [阿拉丁试剂 (上海) 有限公司, 批号 G1509033]。二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、二氧六环、乙腈为色谱纯 (美国 Fisher 公司); 其他试剂均为分析纯; 水为纯化水 (实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 丹参酮 II_A 平衡溶解度测定 分别取 0.5 mL 不同溶剂至离心管中, 加丹参酮 II_A 至过饱和, 置于恒温气浴摇床 (25 ℃, 100 r/min) 中平衡 48 h, 8 000 r/min 离心 5 min 后吸取上清液, 加甲醇稀释一定倍数。采用 HPLC 法测定^[5] [柱温 30 ℃; 检测波长 270 nm; 流动相甲醇-水 (93 : 7); 体积流量 1.0 mL/min], 以溶液质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 得回归方程为 $Y = 0.018X - 0.157$ ($R^2 = 0.9999$), 在 1 ~ 250 μg/mL 范围内线性关系良好, 再计算丹参酮 II_A 平衡溶解度, 并查阅相关文献获取溶剂的沸点、黏度等有关参数^[6], 结果见表 1。

表 1 丹参酮 II_A 平衡溶解度测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Tab. 1 Results of equilibrium solubility determination of tanshinone II_A ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

溶剂	沸点 (101.3 kPa)/℃	黏度 (20 ℃)/(mPa·s)	极性	平衡溶解度/(g·100 mL ⁻¹)
二氯甲烷	40	0.43	3.4	6.67±0.25
二氧六环	101	1.54	4.8	1.30±0.03
乙酸乙酯	77	0.45	4.3	0.35±0.01
丙酮	56	0.32	5.4	0.44±0.02
乙腈	81	0.36	5.8	0.20±0.01

2.2 微球制备 精密称取 PLGA 270 mg、丹参酮Ⅱ_A 30 mg，加入 2 mL 混合溶剂，涡旋溶解。将上述溶液加到 40 mL 聚乙烯醇（2%）溶液中均质剪切（8 000 r/min）0.5 min 制备 O/W 初乳，转入 800 mL 聚乙烯醇（1%）溶液中，40 ℃ 下磁力搅拌 3 h，离心（3 000 r/min）2 min 后收集微球，冷冻干燥，即得。

2.3 载药量、包封率测定 精密称取微球粉末 10 mg，加入 0.3 mL 二氧六环溶解，再加入适量甲醇至 5 mL 量瓶中定容，超声 30 min，再离心（12 000 r/min）5 min 取上清液，按“2.1”项下方法测定丹参酮Ⅱ_A 含量，计算载药量、包封率，公式分别为载药量=（微球中药物含量/微球质量）×100%、包封率=（微球中药物含量/投药量）×100%，结果见表 2。由表可知，当微球

理论载药量为 10% 时，不同溶剂体系所得微球的包封率均约为 90%，表明 O/W 法制备微球过程中药物损失少，这与丹参酮Ⅱ_A 水溶性较低有关；二氯甲烷-丙酮载药量和包封率最高，并与二氯甲烷-乙酸乙酯比较有显著差异（ $P<0.05$ ），这是由于丙酮能与水混溶，并较其他 3 种溶剂沸点更低，能迅速扩散至外水相中，使 PLGA 快速沉积，从而阻碍了药物扩散损失^[7]。

2.4 粒径测定 取微球粉末约 30 mg，均匀分散于 10 mL 0.5% 聚乙烯醇溶液（含 0.1% 聚山梨酯-80）中，超声 10 min 后取适量混悬液，采用粒径测定仪测定，结果见表 2。由表可知，二氯甲烷与不同溶剂混合后制得微球的粒径均约 40 μm，差异较小，其原因可能是二氯甲烷所占溶剂比例大、挥发快，是影响微球成型的主要溶剂^[8]。

表 2 微球性能考察结果 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Tab. 2 Results of performance investigation of microspheres ($\bar{x}\pm s, n=3$)

溶剂	固含物/%	载药量/%	包封率/%	粒径/μm
二氯甲烷-二氧六环(2:1)	15	9.26±0.11	92.56±1.12	41.68±24.89
二氯甲烷-乙酸乙酯(2:1)	15	8.95±0.35*	89.48±3.48*	39.98±21.84
二氯甲烷-丙酮(2:1)	15	9.80±0.12	98.01±1.18	38.72±22.60
二氯甲烷-乙腈(2:1)	15	9.40±0.32	93.95±3.17	37.12±26.28

注：与二氯甲烷-丙酮(2:1)比较，* $P<0.05$

2.5 体外释药行为 精密称取微球粉末 10.0 mg，分散于 10 mL pH 7.4 磷酸盐缓冲液（含 2% 聚山梨酯-20）中^[5]，置于恒温气浴摇床上（120 r/min、37 ℃），分别于 4 h 及 3、8、18、28、38、48、58、68、78、88、98 d 离心（3 000 r/min）2 min，定量取上清液，同时补充同温等量缓冲液，HPLC 法测定丹参酮Ⅱ_A 累积释放量，绘制体外释放曲线，结果见图 1。

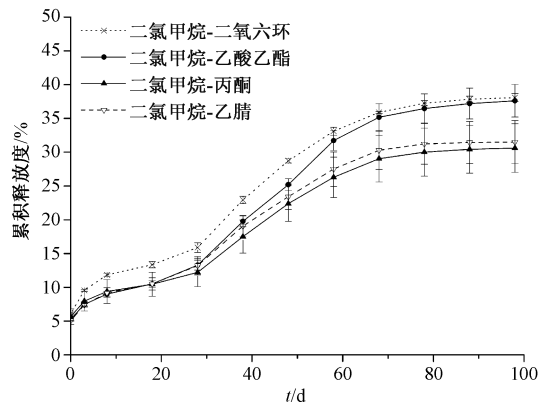


图 1 微球体外释放曲线

Fig. 1 In vitro release curves for microspheres

由图可知，不同混合溶剂中微球均呈现明显缓释效果，突释率均较低（4 h 释放率约 5%），28~

68 d 释药速率明显加快，98 d 后基本完成释药行为；二氯甲烷-二氧六环释放最快，可能是由于二氧六环沸点高，固化过程中易残留，在微球冷冻干燥过程中形成微孔通道，有利于释放介质渗入；丙酮沸点低，溶剂扩散速率快，使得微球快速固化，表面较致密，故二氯甲烷-丙酮释放速率最低^[9]。再采用方差分析进行组间相似性判定^[10]，发现二氯甲烷-二氧六环与二氯甲烷-乙酸乙酯、二氯甲烷-乙酸乙酯与二氯甲烷-乙腈、二氯甲烷-丙酮与二氯甲烷-乙腈之间的释放行为无显著差异，其余各组之间有显著差异。最终，测得释放量在 25%~40% 之间，这可能是由于丹参酮Ⅱ_A 外部环境因素影响所致^[3]，随着含水量增加及空气（氧气）存在，使得释放介质中该成分发生部分降解^[11]。

2.6 药物分布相关参数测定^[12] 采用激光共聚焦扫描显微镜（CLSM），取 3~5 mg 微球于 5 mL 离心管中，加 50 μL 纯水振荡 1 min 使其分散均匀，吸取适量置于载玻片上，将盖玻片缓慢盖于液滴上，用封片剂封片，543 nm 波长下观察并拍摄各体系载药微球，结果见图 2。由图可知，不同混合溶剂中微球荧光分布均由边缘向中心减弱，表明丹参酮Ⅱ_A 在微球固化过程中随溶剂挥发而向外迁

移，最终趋于微球表面分布。

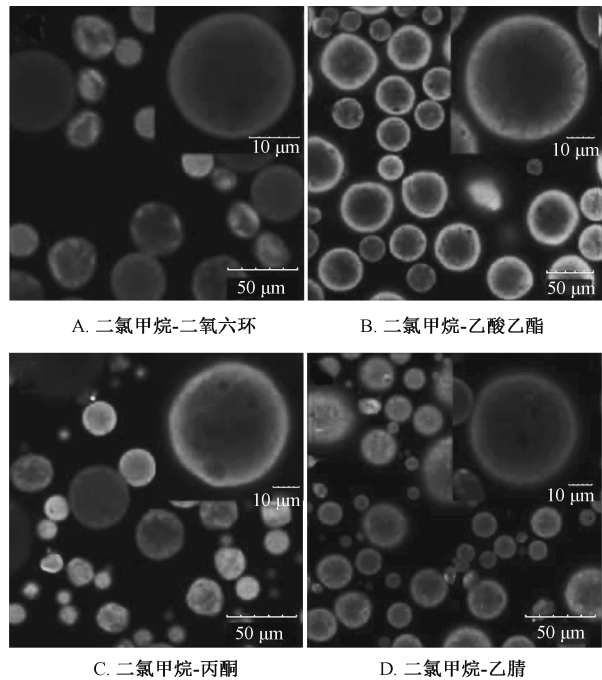


图 2 微球 CLSM 图

Fig. 2 CLSM images for microspheres

以二氯甲烷-二氧六环为例，所得 CLSM 图在 ImageJ-win32 软件中将荧光强度转换为数值信号，通过 Origin 8.0 软件绘制荧光强度-微球半径图，所得曲线沿 X 轴中心点对折。在 Analysis 模块下，曲线进行多项式回归处理使其平滑，X、Y 轴同时统一为 100%；截取从原点开始 5% 的 Y 轴，找到对应 X 轴的坐标（图 3A）；Y 轴上余下的 95% 曲线进行 Log10 回归后曲线拟合，得到曲线方程及斜率（图 3B）。其中，图 3A 中原点到 5% Y 轴与所对应的 X 轴为曲线平缓区，其半径比代表药物在球心分布的比例，其值越大，代表药物在球心部分分布

越多，而上升区为剩余 95% Y 轴与对应的 X 轴，并呈逐渐增加的趋势，表明趋于微球表面药物分布越多^[13]；图 3B 中对数处理后的曲线与一元一次方程拟合度较高（ $R^2 = 0.99$ ），方程斜率表示微球固化过程中药物在微球表面扩散的速度，斜率越大，表明药物向微球边缘扩散越快。再比较各体系曲线拟合参数，结果见表 3。

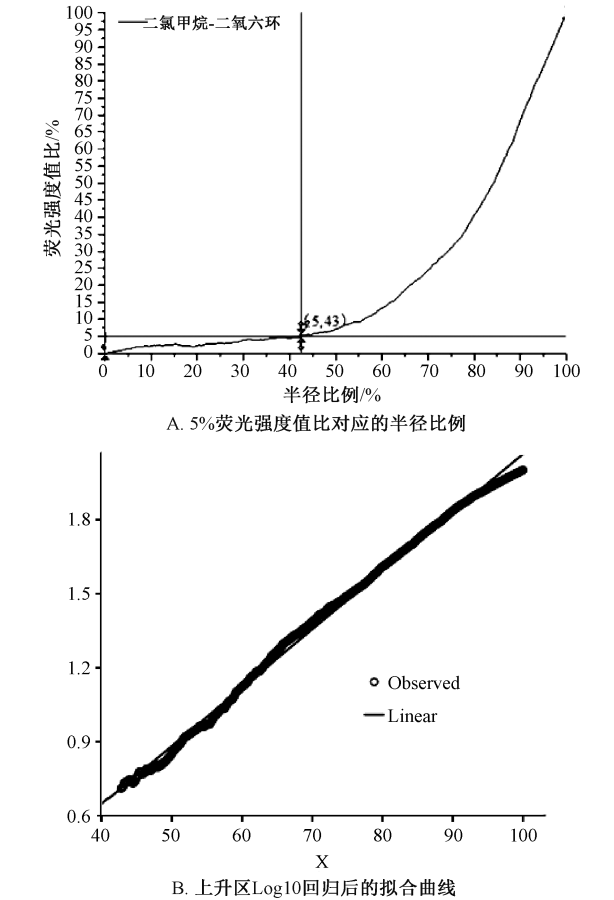


图 3 CLSM 图数据处理

Fig. 3 Data processing of CLSM images

表 3 微球曲线拟合参数					
Tab. 3 Curve fitting parameters for microspheres					
序号	溶剂	平缓区半径比/%	上升区曲线拟合方程	R^2	斜率
F1	二氯甲烷-二氧六环(2 : 1)	43	$Y = 0.024X - 0.297$	0.99	0.024
F2	二氯甲烷-乙酸乙酯(2 : 1)	47	$Y = 0.026X - 0.571$	0.99	0.026
F3	二氯甲烷-丙酮(2 : 1)	52	$Y = 0.028X - 0.791$	0.99	0.028
F4	二氯甲烷-乙腈(2 : 1)	63	$Y = 0.037X - 1.676$	0.99	0.037

由表可知，各体系微球平缓区半径比及上升区斜率从 F1 到 F4 逐渐增加，呈正比关系。联合表 1 发现，混合溶剂随着其极性增加，平缓区半径比及上升区斜率提高，这是由于二氯甲烷中引入极性较大（水溶性较大）的乙酸乙酯、二氧六环、丙酮、乙腈，虽然沸点高于二氯甲烷，但它们可显著增加

混合溶剂在第二相中的溶解度，在形成 O/W 初乳后可较快地被萃取或扩散至水相中。因此，在该溶剂中溶解度较好的丹参酮 II_A 易随溶剂扩散至微球表面，并发生沉积^[14]。

2.7 微球性能与溶剂性质的相关性 通过 SPSS 17.0 软件，对突释量^[15]、包封率、上升区斜率，

以及各溶剂沸点、极性、黏度、饱和溶解度进行相关性回归分析,结果见图 4。由图可知,药物突释量与其在溶剂中的平衡溶解度、溶剂黏度呈正相关关系,如药物二氧六环中溶解性最好,导致微球在固化过程中随着溶剂挥发更易将药物带到表面,使其突释增加,结合图 2 可知药物更趋向表面分布^[12];微球包封率、上升区斜率与溶剂极性呈正相关关系,表明溶剂极性是固化过程中影响药物迁移速率的主要因素^[16];包封率与溶剂沸点成反比,溶剂沸点越高,则其在微球固化过程中不易除去,导致药物突释增加^[17];除二氯甲烷以外的溶剂改变了体系黏度,黏度越大,PLGA 越易沉积,进一步阻碍药物向外迁移,故斜率与溶剂黏度呈负相关关系。

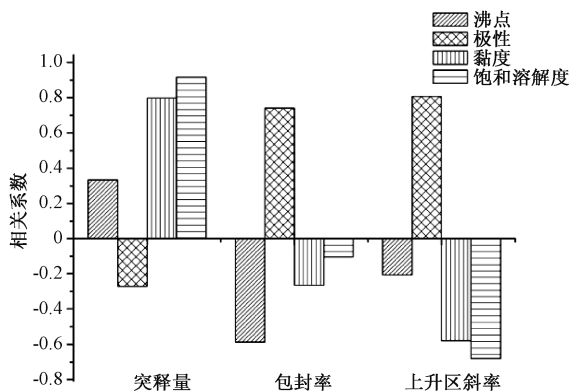


图 4 微球性能与溶剂性质的相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis of microsphere performance and solvent properties

3 讨论

本实验采用 O/W 法制备丹参酮 II_A-PLGA 微球,体外释放结果表明,PLGA 在 40 d 左右降解,释放 98 d 后残余微球中丹参酮 II_A 很少,几乎可忽略不计。由此推测,累积释药率较低的主要原因可能是该成分从微球释放至介质中后,在水性环境和光热作用下发生一定程度的降解^[3,11]。

微球的粒径、载药量、包封率、体外释放是评价制剂的重要指标,在乳化-溶剂挥发法制备微球过程中,通常选用沸点低、易挥发的有机溶剂,如二氯甲烷、乙酸乙酯等。作为乳液法制备微球的“隐形”因素,溶剂主要发挥溶解聚合物与药物、影响微球固化过程、形成特定形态表面或内部结构的微球等作用^[18]。

迄今已有许多文献报道了溶剂在微球领域的应用,主要可分为以下几类:(1)溶剂影响微球的分布,不同溶剂具有不同物理性质(如黏度、表

面张力、水中溶解度、蒸气压等)及对药物、载体材料的溶解能力,这些都将直接影响微球粒径、载药量、包封率,从而影响微球稳定性、体外释放等^[19];(2)溶剂可制备安全性更高的载药微球,评价微球性能优劣的参数之一为终产物溶剂残留量,乳液法所用的有机溶剂具有一定毒性,而且该方法制备微球时溶剂易残留,故选用毒性较小的溶液制备 PLGA 微球,并通过溶剂萃取使其残留量减少,可提高微球的生物安全性^[20];(3)溶剂可用于制备功能型 PLGA 微球,沸点低、与水相容性好的单一溶剂与混合溶剂可制备外观形态不同的多孔、中空型 PLGA 微球,进而影响微球性能^[21]。本实验发现,溶剂在乳液法制备微球过程中具有重要作用,不同溶剂制得微球的药物分布差异较大,但影响其形成及性能的机制有待系统深入的研究。

4 结论

本实验通过 O/W 法制备丹参酮 II_A-PLGA 微球,考察混合溶剂性质对微球性能的影响,并将两者进行关联分析,发现尽管混合溶剂均以二氯甲烷为主,但其对微球仍有较大影响(主要涉及载药量、体外释放、药物分布等),而且其特性与溶剂特征参数之间具有显著相关性。综上所述,研究可为微球成形及其调控机制的研究奠定基础,有利于优化处方工艺,并更好地调节微球载药、释药行为。

参考文献:

[1] Ito F, Fujimori H, Honnami H, *et al.* Study of types and mixture ratio of organic solvent used to dissolve polymers for preparation of drug-containing PLGA microspheres [J]. *Eur Polym J*, 2009, 45(3): 658-667.
[2] 朱娅芳,姜 丰,吴朝花,等. 丹参酮 II_A 微球的研制与药剂学性质表征[J]. *中药材*, 2016, 39(1): 138-142.
[3] 刘 梅,夏鑫华. 丹参酮 II_A 的化学稳定性研究[J]. *中药材*, 2010, 33(4): 606-609.
[4] 董 川,乔锦丽,杨 频. pH 对隐丹参酮和丹参酮 A 的荧光特性及分子结构影响研究[J]. *光谱实验室*, 2000, 17(4): 369-372.
[5] 朱娅芳. 丹参酮 II_A 微球的制备及药剂学性能研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2016.
[6] Sah H. Ethyl formate-alternative dispersed solvent useful in preparing PLGA microspheres[J]. *Int J Pharm*, 2000, 195(1-2): 103-113.
[7] 孙美丽,班俊峰,黄思玉,等. PLGA 微球载药量和包封率的影响因素及控制[J]. *广东药学院学报*, 2011, 27(6): 643-648.
[8] Luciani A, Guarino V, Ambrosio L, *et al.* Solvent and melting induced microspheres sintering techniques: a comparative study

of morphology and mechanical properties[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(9): 2019-2028.

[9] 安森博, 汪 龙, 胡懿邵. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物载药微球性质及缓释行为的影响因素[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13): 1140-1144.

[10] 杜 超, 王 阳, 杨 彬, 等. 六种释放曲线相似性评价方法在非洛地平缓释片中的应用比较[J]. 中国药剂学杂志 (网络版), 2013, 11(4): 78-83.

[11] 卢文彪, 曾元儿, 钟镜金, 等. 丹参制剂中丹参酮Ⅱ_A 的稳定性影响因素考察[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(1): 7-9.

[12] Wang H, Zhang G X, Sui H, *et al.* Comparative studies on the properties of glycyrrhetic acid-loaded PLGA microparticles prepared by emulsion and template methods[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 723-731.

[13] Asad Ullah, 刘国权, 王 浩, 等. 应用 ImageJ 程序包进行材料显微组织图像处理、分析和可视化的一种框架 (英文) [J]. 中国体视学与图像分析, 2012, 17(4): 301-312.

[14] Aragón D M, Rosas J E, Martínez F. Relationship between the solution thermodynamic properties of naproxen in organic solvents and its release profiles from PLGA microspheres[J]. *J Microencapsul*, 2013, 30(3): 218-224.

[15] 王恺源, 高永良. 影响 PLGA 微球突释的因素以及控制技术[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(6): 557-562.

[16] 韩 蕾, 潘 峰, 陈庆华. 有机溶剂移除工艺对微球性质及药物释放的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(9): 692-697.

[17] 王 虹, 张广兴, 刘艳华, 等. 溶剂体系对甘草次酸微球性能的影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(22): 1947-1950.

[18] Mao S R, Shi Y, Li L, *et al.* Effects of process and formulation parameters on characteristics and internal morphology of poly (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres formed by the solvent evaporation method [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2): 214-223.

[19] 周 雪. 基于乳化溶剂挥发法的缓释微球制备及性能研究 [D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2015.

[20] Grizic D, Lamprecht A. Microparticle preparation by a propylene carbonate emulsification-extraction method[J]. *Int J Pharm*, 2018, 544(1): 213-221.

[21] Wang S Y, Shi X D, Gan Z H, *et al.* Preparation of PLGA microspheres with different porous morphologies [J]. *Chinese J Polym Sci*, 2015, 33(1): 128-136.

咖啡酸苯乙酯固体分散体的制备

王 兰, 张德辉, 沈 文, 龚 频, 庞赞明, 孙 蕊, 敖 芬
(陕西科技大学, 陕西 西安 710021)

摘要:目的 制备咖啡酸苯乙酯固体分散体。方法 以 PVP K30 为载体, 溶剂法制备固体分散体; 以咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度为评价指标, 筛选药物 (咖啡酸苯乙酯) -载体 (PVP K30) 比例。然后, 通过透射电镜 (SEM)、差示扫描量热 (DSC)、X 射线衍射 (XRD) 对固体分散体进行鉴定分析。**结果** 药物-载体比例为 1:10 时, 咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度最高, 并以无定形态分散在载体中。**结论** 固体分散体技术可明显提高咖啡酸苯乙酯溶解度、溶出度。

关键词: 咖啡酸苯乙酯; 固体分散体; 制备; 溶剂法

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)01-0012-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.003

Preparation of caffeic acid phenethyl ester solid dispersions

WANG Lan, ZHANG De-hui, SHEN Wen, GONG Pin, PANG Zan-ming, SUN Rui, AO Fen
(Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare caffeic acid phenethyl ester solid dispersions. **METHODS** For the solid disper-

收稿日期: 2018-06-24
基金项目: 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室开放基金 (2016ZDKF-05); 陕西省科技厅一般项目-农业领域 (2017NY-103); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2017JM8079)
作者简介: 王 兰 (1963—), 女, 教授, 从事药物制剂研究。Tel: 13572799859, E-mail: wangl@sust.edu.cn