

[制剂]

肝能滴丸纳米混悬剂的制备

郑娟^{1,2}, 李娟娟^{1,2}, 程玲^{1,2}, 沈成英², 沈刚^{1,2}, 邱玲^{1,2}, 韩晋^{2*}, 袁海龙^{2*}
(1. 成都中医药大学药学院, 四川成都 611137; 2. 中国人民解放军第三〇二医院, 北京 100039)

摘要: 目的 制备肝能滴丸(波棱瓜子总木脂素)纳米混悬剂。方法 沉淀法制备纳米混悬剂,以15%甘露醇为保护剂进行冻干,滴加二甲基硅油制备滴丸。在单因素试验基础上,以药液温度、滴速、冷凝液温度、滴距为因素,正交试验法优化制备工艺。通过含有量均匀度试验、粒径分析及形态观察,评价所得滴丸的稳定性。**结果** 最佳条件为PEG4000与PEG6000比例4:5,药物与基质比例1:9,药液温度90℃,滴速40滴/min,冷凝液温度4℃,滴距9cm。肝能滴丸纳米混悬剂的含有量均匀度为7.04%,在90d内粒径无明显变化,形态稳定。**结论** 波棱瓜子总木脂素纳米化后,可有效改善肝能滴丸的稳定性。

关键词: 纳米混悬剂; 肝能滴丸; 波棱瓜子总木脂素; 制备; 优化; 稳定性

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1918-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.009

Preparation of Ganneng Dropping Pill-Nanosuspension

ZHENG Juan^{1,2}, LI Juan-juan^{1,2}, CHENG Ling^{1,2}, SHEN Cheng-ying², SHEN Gang^{1,2},
QIU Ling^{1,2}, HAN Jin^{2*}, YUAN Hai-long^{2*}

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. 302 Military Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare Ganneng Dropping Pills (total lignans from *Herpetospermum caudigerum*) into pill-nanosuspension dosage form. **METHODS** The nanosuspension was prepared by precipitation method and then freeze-dried with 15% mannitol as a lyoprotectant. Dimethicone was added dropwise to prepare the dropping pills. On the basis of single factor test, with reference to a range of parameters of drug fluid temperature, drop rate, condensate liquid temperature and dropping distance, the preparation was optimized by orthogonal test. The evaluation on the stability of obtained dropping pills was by content uniformity test, particle size analysis and morphology observation. **RESULTS** The optimal conditions were 4:5 for ratio of PEG4000 to PEG6000, 1:9 for ratio of drug to matrix, 90℃ for drug fluid temperature, 40 drops/min for drop rate, 4℃ for condensate liquid temperature, and 9 cm for dropping distance. The content uniformity of Ganneng Dropping Pills-Nanosuspension was 7.04%, whose particle size showed no obvious change within 90 d, and was morphologically stable. **CONCLUSION** The stability of Ganneng Dropping Pills can be effectively improved after nanocrystallization of total lignans from *Herpetospermum caudigerum*.

KEY WORDS: nanosuspension; Ganneng Dropping Pills; total lignans from *Herpetospermum caudigerum*; preparation; optimization; stability

肝能滴丸由从葫芦科植物波棱瓜 *Herpetospermum pedunculatum* Baill. 干燥成熟种子中提取分离

的活性部位波棱瓜子总木脂素组成,能有效抑制乙型肝炎病毒(HBV),改善肝功能^[1]。然而,其

收稿日期: 2015-10-30

基金项目: 国家新药创制重大专项(2015ZX09101025); 北京市科委重点项目(Z14110700220000)

作者简介: 郑娟(1990—),女,硕士生,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究。E-mail: 1259881981@qq.com

*通信作者: 韩晋,女,硕士,硕士生导师,研究方向为中药制剂。Tel: (010) 66933225, E-mail: hanjin302emba@163.com

袁海龙,男,博士,研究员,博士生导师,研究方向为中药新型给药系统。Tel: (010) 66933367, E-mail: yhlpharm@126.com

虽能提高难溶性成分波棱瓜子总木脂素的溶解度及生物利用度,但仍具有滴丸的共性—不稳定。

滴丸是由熔融法或溶剂蒸除法制备的一种使药物呈高度分散状态的固体分散剂,药物主要以分子、微晶或胶体状态存在,可有效提高难溶性有效成分的生物利用度^[2]。但是,很多固体分散体的成品在贮存期时会因基质对药物的溶解度下降而部分析出,并聚集成团,影响了药物的溶出与吸收^[3]。近年来,很多学者在滴丸制备中加入表面活性剂(如泊洛沙姆等)来提高其贮存稳定性^[4],但本课题组发现,很多药物大颗粒在溶解分散于基质中时不能完全溶解,并且部分沉淀于基质底部。因此,根据奥斯特瓦尔德成熟现象,推测滴丸在长期放置后产生的药物析出或聚集现象可能与药物本身粒径大小不均有关。

纳米混悬剂作为一种难溶性药物的新型给药系统,是平均粒径在200~500 nm之间的稳定胶状分散体系,能显著提高难溶性药物的溶解度,改善药物的生物利用度与药效,为解决难溶性药物制剂的制备提供了新思路和新方法^[5]。本实验首次将纳米混悬剂用于滴丸,制备成肝能滴丸纳米混悬剂,并利用单因素试验和正交实验设计探讨最佳成型工艺,同时对其进行表征,探究纳米混悬剂对肝能滴丸稳定性的影响。

1 仪器与材料

纳米激光粒度仪(济南维纳颗粒仪器股份有限公司);S-4800扫描电镜(日本日立公司);QE-300g万能粉碎机(浙江屹立工贸有限公司);LC-20AT高效液相色谱仪,配置SPD-M20A检测器(日本岛津公司);TGL-16GB台式离心机(上海安亭科学仪器厂);BAS124S电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司);XW-80A涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);GYB40-10S高压均质机(上海东华高压均质机厂);Winner801纳米激光粒度仪(济南微纳颗粒仪器股份有限公司);85-2恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司);KQ-100E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);DZF-6020真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

波棱瓜子总木脂素原料药(自制,批号140612);波棱甲素对照品(自制,含有量大于98%,批号121205);聚乙二醇4000(PEG4000)、聚乙二醇6000(PEG6000)(西安惠科医药化工有限公司);十二烷基硫酸钠(SDS)、聚维酮(PVP

K-30)、甘露醇、叔丁醇、丙三醇、山梨醇(北京凤礼精求商贸有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 波棱瓜子总木脂素的制备

2.1.1 纳米混悬剂 采用沉淀法制备。称取波棱瓜子总木脂素1 g,溶解于10 mL 80%乙醇中,缓慢滴加到含有0.2 g 十二烷基磺酸钠(SDS)和0.3 g PVP K30的100 mL蒸馏水中,500 r/min匀速搅拌,放置12 h至挥干乙醇,即得^[6]。

2.1.2 物理混合物 称取波棱瓜子总木脂素1 g、SDS 0.2 g、PVP K30 0.3 g,100 mL蒸馏水混合均匀,即得。

2.2 纳米混悬剂冻干粉的制备

2.2.1 制备方法 取纳米混悬剂[平均粒径(164.9±25.2) nm,PI值0.106±0.03]1 mL,置于5 mL西林瓶中,-50℃冷冻干燥机冷阱中预冻4 h,抽去真空,于0.01 kPa下冷冻干燥,即得。

2.2.2 冻干保护剂的选择 考察了山梨醇、丙三醇、叔丁醇、甘露醇(质量分数均为15%),结果见表1,可知甘露醇保护作用最好。再将0、10%、15%、20%甘露醇分别加入到纳米混悬剂中,按上述工艺冷冻干燥,结果见表2,可知15%甘露醇效果最理想。因此,在物理混合物-波棱瓜子总木脂素加入15%甘露醇作为保护剂,并依据上述工艺方法进行冻干。

表1 不同冻干保护剂的保护作用($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 1 Protective effects of different lyoprotectants ($\bar{x} \pm s, n=3$)

冻干保护剂	平均粒径/nm	PI值
山梨醇	543.9 ± 17.8 **	0.25 ± 0.04
丙三醇	353.8 ± 18.1 *	0.27 ± 0.05
叔丁醇	546.5 ± 20.3 **	0.27 ± 0.03
甘露醇	293.8 ± 19.8	0.23 ± 0.04

注:与甘露醇比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表2 不同用量甘露醇的保护作用($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 2 Protective effects of different amounts of mannitol ($\bar{x} \pm s, n=3$)

甘露醇/%	平均粒径/nm	PI值
-	875.4 ± 23.3	0.47 ± 0.06
10	414.4 ± 16.1 ***	0.36 ± 0.04
15	286.2 ± 18.3 **	0.24 ± 0.03
20	295.7 ± 21.4 **	0.33 ± 0.06

注:与未用甘露醇比较,** $P < 0.01$;与15%甘露醇比较,* $P < 0.05$

2.3 滴丸的制备 按处方比例精密称取PEG4000与PEG6000适量,混合均匀,置于90℃水浴中。再精密称取波棱瓜子总木脂素粉末及其纳米混悬剂和物

理混合物的冻干粉适量，加入熔融基质中不断搅拌，混匀后转移至滴丸剂中，保温 10 min，以 40 滴/min 速率滴入 4 ℃ 冷凝剂二甲基硅油中，滴距 9 cm。成型后，收集滴丸，滤纸吸除表面的二甲基硅油，即得肝能滴丸及其纳米混悬剂和物理混合物。

2.4 单因素试验

2.4.1 滴丸基质 根据理化性质及预实验结果，本实验选用 PEG 4000 与 PEG 6000 的混合物作为基质，并以滴制难易程度、滴丸成型率、外观质量为考察指标，在药物与基质比例为 1:9 的条件下，以 PEG4000 与 PEG6000 比例 1:5、2:5、3:5、4:5、5:5 的基质制备滴丸。结果，当两者比例为 1:5、2:5、3:5 时，滴丸易黏连，圆整度差，丸质量差异大；两者比例为 4:5、5:5 时，滴制较容易，滴丸成型率高，外观质量好。考虑到载药量问题，最终选用 PEG 4000-PEG 6000 (4:5) 作为滴丸基质。

2.4.2 药物与基质配比 选用 PEG4000-PEG6000 (4:5) 作为基质，其他条件固定 (药液温度 90 ℃，冷凝温度 4 ℃，滴距 9 cm，滴速 40 滴/min)，将药物与基质按不同比例 (1:3、1:5、1:7、1:9) 混合，制得滴丸，并对其进行外观质量评分^[7-8] (包括硬度、圆整度、拖尾。外形由不圆至圆，分为 1~5 级；硬度由软至硬，分为 1~5 级；拖尾情况由差至好，分为 1~5 级)，并考察丸重变异系数及溶散时限的影响，结果见表 3。由表可知，药物与基质比例为 1:9 时，制备的滴丸表面光滑，圆整度好，成型率高。

表 3 药物与基质比对肝能滴丸纳米混悬剂制备的影响
Tab. 3 Effect of the ratio (drug to matrix) on preparation of Ganneng Dropping Pills-Nanosuspension

药物:基质	外观质量评分				丸质量变异 系数/%	溶散时限/ min
	圆整度	硬度	拖尾	总分		
1:3	2	4	3	9	5.27	6.73
1:5	3	3	3	9	4.31	6.35
1:7	3	4	3	10	4.77	7.14
1:9	5	4	4	13	2.39	6.55

2.4.3 处方工艺的确定 根据上述实验确定肝能滴丸纳米混悬剂的处方工艺为基质比例 PEG4000:PEG6000 (4:5)，药物与基质比例 1:9，按“2.3”项下方法制备。

2.5 滴制条件的优化 滴丸的成型受处方组成、药液温度、滴距、冷凝液温度、滴速等因素的影响，根据上述滴丸处方比例，本实验以滴丸成型性、丸重差异以及溶散时限为考察指标，评价滴丸

成型的影响因素。

2.5.1 药料温度 药料温度是滴丸形成的基础。由于滴丸基质 PEG4000 与 PEG6000 的熔点均在 60 ℃ 左右，故药料温度不得低于 70 ℃，本研究选择 70、80、90 ℃。

2.5.2 滴距 滴距主要影响滴丸的成型性和圆整度。滴距过大，液滴容易成扁形状或产生小丸；滴距过小，液滴来不及收缩就进入冷凝液，从而形成不圆整的滴丸，本研究选择 5、7、9 cm。

2.5.3 冷凝液温度 适宜的冷凝液温度有利于丸子进一步充分收缩，冷凝成型，防止之间相互黏连成团。通过预实验，最终选择 4、10、15 ℃。

2.5.4 滴速 滴速以滴丸圆整、不互相黏连为宜。滴速过快，滴丸间易黏连，圆整度较差；滴速过慢，容易增加丸质量差异，故应尽可能在不影响成型效果的前提下提高滴速。结合预试验，选择 20、30、40 滴/min。

2.5.5 正交试验设计 以药液温度 (A)、滴速 (B)、冷凝液温度 (C)、滴距 (D) 为考察因素，采用 L₉(3⁴) 正交试验设计对滴丸的成型工艺作进一步优化。参考文献 [9]，以滴丸的外观质量评分 (y₁)、丸质量变异系数 (y₂)、溶散时限 (y₃) 为评价指标，采用综合评分 (加权评分) 法评价滴丸质量，公式为综合评分 = 100 × y_{1i}/y_{1max} × 0.3 + 100 × y_{2min}/y_{2i} × 0.3 + 100 × y_{3min}/y_{3i} × 0.4，结果见表 4。再进行方差分析，结果见表 5，可知对纳米混悬剂-肝能滴丸成型的影响顺序依次为药液温度 > 冷凝液温度 > 滴速 > 滴距，最佳工艺为 A₃B₃C₁D₃，即药液温度 90 ℃，滴速 40 滴/min，冷凝液温度 4 ℃，滴距 9 cm。

2.6 验证试验 按上述工艺制备 3 批肝能滴丸纳米混悬剂，并以外观质量、丸质量变异系数、溶散时限为指标进行综合评价。结果，制得的滴丸外观质量良好，丸质量变异系数 2.55% ~ 2.61%，溶散时限 6.52 ~ 6.84 min，表明重复性良好，具体见表 6。

3 肝能滴丸纳米混悬剂含有量均匀度的计算

3.1 计算方法 取肝能滴丸及其纳米混悬剂和物理混合物各 10 粒，螺旋测微计测量直径，取平均值，作为含有量均匀度实验的药物选择标准。再精密称定满足标准的 3 种滴丸各 10 粒，置于 25 mL 量瓶中，无水甲醇溶解稀释至刻度，摇匀，过 0.45 μm 微孔滤膜，取续滤液，进行 HPLC 分析，条件为 Kromasil-C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)；流动相乙腈-2% 冰醋酸 (22:78)；体

表4 正交试验设计与结果
Tab.4 Design and results of orthogonal tests

编号	A 药液温度/ ℃	B 滴速/ (滴·min ⁻¹)	C 冷凝液 温度/℃	D 滴距/cm	外观质量评分				丸质量变异 系数/%	溶散时限/ min	综合评分
					圆整度	硬度	拖尾	总分			
1	70(1)	20(1)	4(1)	5(1)	4	4	4	12	4.73	7.28	78.8
2	80(2)	30(2)	4(1)	7(2)	5	4	4	13	3.21	6.77	91.3
3	90(3)	40(3)	4(1)	9(3)	4	3	5	12	2.66	6.39	96.1
4	80(2)	20(1)	10(2)	9(3)	4	4	4	12	4.43	6.72	82.8
5	90(3)	30(2)	10(2)	5(1)	5	4	3	12	2.52	6.88	94.8
6	70(1)	40(3)	10(2)	7(2)	4	3	4	11	4.67	6.41	81.4
7	90(3)	20(1)	15(3)	7(2)	4	5	3	12	3.64	6.39	88.5
8	70(1)	30(2)	15(3)	9(3)	4	4	4	12	5.35	7.22	77.2
9	80(2)	40(3)	15(3)	5(1)	4	4	3	11	3.75	6.87	82.7
K ₁	79.13	83.37	88.73	85.43							
K ₂	85.60	87.77	86.33	87.07							
K ₃	93.13	86.73	82.80	85.37							
R	14	4.39	5.93	1.71							

表5 方差分析

Tab.5 Analysis of variance

来源	离差平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	294.569	2	147.284	52.959	P<0.05
B	31.762	2	15.881	5.710	P>0.05
C	53.449	2	26.724	9.609	P>0.05
D(误差)	5.562	2	2.781	—	—

表6 验证试验结果

Tab.6 Results of verification tests

批号	外观质量评分			丸质量变异 系数/%	溶散时限/ min	
	圆整度	硬度	拖尾			
20150311	5	4	5	14	2.61	6.77
20150315	5	5	5	15	2.58	6.52
20150326	5	4	5	14	2.55	6.84

积流量 1.0 mL/min; 检测波长 280 nm; 柱温室温; 进样量 10 μL。根据《日本药局方》15 版, 制剂的含有量均匀度 (AV) 应小于 15.0%, 公式为 $AV = |M - X| + ks$, 其中 M 是 100%, X 是药物含有量的平均值 (%), k 为常量 (2.2), s 是标准偏差。在《美国药典》第 27 版中, 药物主要成分的含有量应在 85% ~ 115% 范围内, 而且 $s \leq 6.0\%$ 。

表7 含有量均匀度分析结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.7 Analysis results of content uniformity ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

样品	质量/mg	波棱甲素/mg	波棱甲素相对含有量/%	含有量均匀度/%
肝能滴丸	45.83 ± 0.35	1.18 ± 0.10	98.5 ± 8.3	18.26
肝能滴丸纳米混悬剂	45.90 ± 0.56	0.79 ± 0.03*	100.4 ± 3.2	7.04**
肝能滴丸物理混合物	46.17 ± 0.53	0.77 ± 0.04*	102.2 ± 7.4	16.32

注: 与肝能滴丸比较, *P<0.05, **P<0.01

4 肝能滴丸纳米混悬剂稳定性

4.1 粒径与多分散系数的变化 取肝能滴丸及其纳米混悬剂和物理混合物各 8 粒, 室温下放置 90 d, 发现肝能滴丸纳米混悬剂呈现均匀的胶状分散状态

3.2 HPLC 法测定有效成分 波棱甲素是从波棱瓜子总木脂素中分离得到的主要抗病毒活性成分^[10], 本实验以其为指标进行含有量测定, 并比较肝能滴丸及其纳米混悬剂和物理混合物含有量均匀度的差异。结果, 仪器精密度、方法稳定性和重复性均良好, RSD 均小于 2.0%, 空白无干扰; 波棱甲素在 1.49 ~ 29.76 mg/L 范围内呈良好的线性关系, 以质量浓度 (mg/L) 为横坐标 (X), 色谱峰面积为纵坐标 (Y), 线性方程为 $Y = 11\ 008X - 7\ 531.3$ ($r = 0.009\ 5$)。表 7 显示, 与肝能滴丸相比, 其物理混合物和纳米混悬剂的含有量分别降低了 34.7% 和 33.1% ($P < 0.05$), 可能是在两者的制备和冻干过程中加入了辅料, 波棱甲素的相对含有量在 85% ~ 115% 的标准范围内, 但只有肝能滴丸纳米混悬剂的标准偏差小于 6%, 含有量均匀度小于 15%, 满足标准, 明显优于肝能滴丸和物理混合物-肝能滴丸 ($P < 0.01$), 表明其可以有效提高其含有量均匀性, 辅料虽有影响, 但无显著性差异 ($P > 0.05$)。

(具体变化见图 1), 而其余两者复溶后均立即有沉淀置于瓶底。由图可知, 在放置 30 d 后, 其粒径与 PI 值有所增长, 但无显著性差异 ($P > 0.05$); 在后 60 d, 基本趋于平稳, 仍保持在 500 nm 以下。

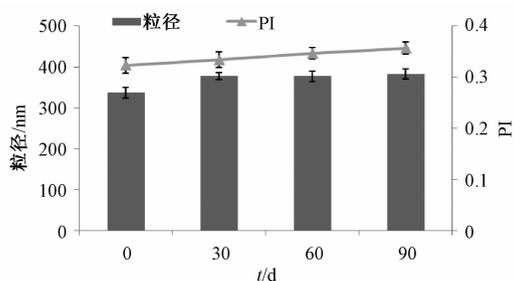


图1 粒径与多分散系数的变化 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 1 Changes of particle size and polydispersity index ($\bar{x} \pm s, n=8$)

4.2 形态观察 将波棱瓜子总木脂素及其冻干后纳米粒、肝能滴丸及其纳米混悬剂和物理混合物加适量蒸馏水复溶后，与波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂分别滴加至锡箔纸上，常温下放置，待溶剂挥干

后，于扫描电镜 (SEM) 下观察其形态，结果见图2。从图可知，波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂的纳米粒呈圆整的球形，粒径较为均一 (图2B)；与冻干前相比，冻干后纳米粒粒径虽有所增大，但因冻干保护剂的加入，使其分散性良好 (图2C)，避免了冷冻干燥使药物纳米晶体聚集的应力 (如低温应力、冻结应力和干燥应力^[11])。肝能滴丸及其物理混合物在0 d时，药物颗粒大小分布不均 (图2D、2F)，放置90 d后出现更大颗粒，甚至团状物 (图2E、2G)；其纳米混悬剂在放置0 d时，药物大小均匀分散于基质中 (图2H)，90 d后有少许较大颗粒出现 (图2I)，但无明显差异。综上所述，肝能滴丸纳米混悬剂在90 d内稳定性良好，波棱瓜子总木脂素纳米化后，能有效改善肝能滴丸在长期放置后的聚集情况。

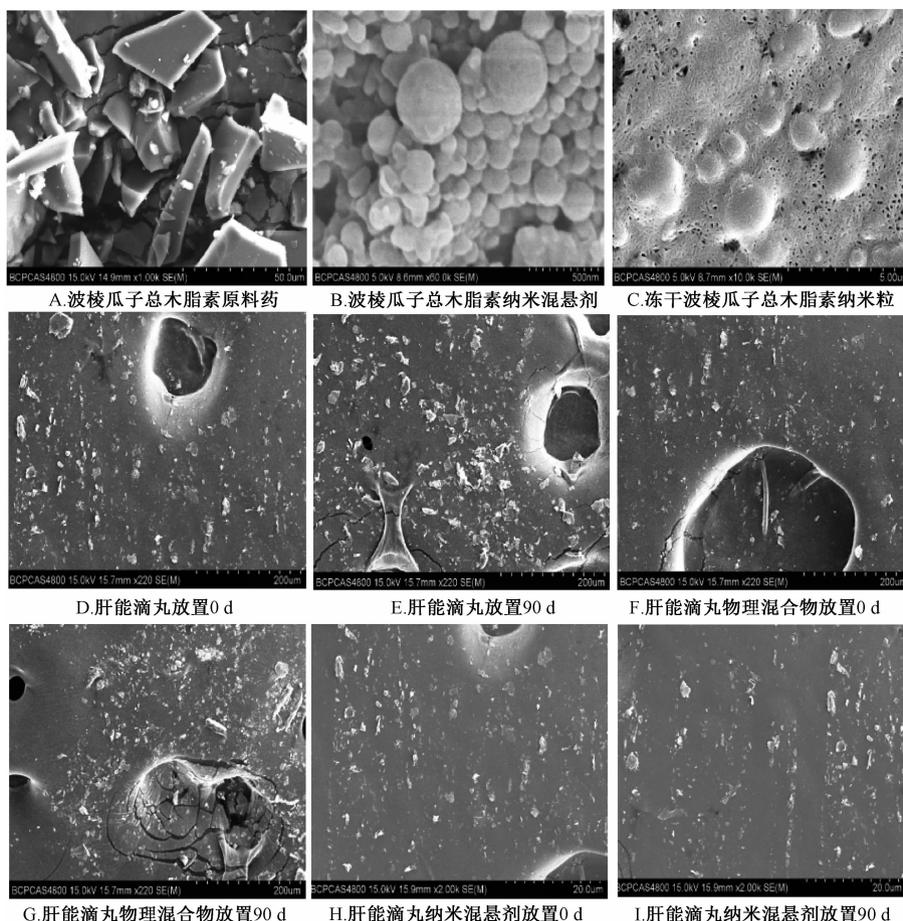


图2 扫描电镜图

Fig. 2 Scanning electron microscopy (SEM) images

5 讨论

纳米混悬剂作为一种中间剂型，通过冷冻干燥或喷雾干燥将其转化成药物粉末时，一方面可克服

混悬系统热动力不稳定状态，以提高系统稳定性^[12]，而另一方面也有利于进一步加工成固体制剂形式。本实验将冻干波棱瓜子总木脂素纳米粒制

成纳米混悬剂-肝能滴丸,使其进一步溶解分散在滴丸基质中,增加理想中的分子分散状态的可能性。

实验结果显示,肝能滴丸纳米混悬剂的含有量均匀度为7.04%,远低于肝能滴丸与其物理混合物,表明辅料的添加不能明显改变其分散状态,小且均匀的药物粒径才能有效增加肝能滴丸的均匀分散性。在稳定性实验中,肝能滴丸与其物理混合物在放置90 d时有明显大颗粒出现,而其纳米混悬剂保持较稳定的胶体状态,可能是波棱瓜子总脂素纳米粒均一的粒径可以克服原粉入药粒径分布不均问题,减少奥斯特瓦尔德熟化现象的产生,增加滴丸的物理稳定性,同时粒径小的特点也避免了药物因冷凝或溶剂蒸除后基质对药物的溶解度下降、析出聚集成团等缺点。因此,本实验结果在一定程度上论证了上述猜想,表明肝能滴丸纳米混悬剂有望成为一种高效且可长期保持稳定的滴丸。

参考文献:

[1] 李 莉,袁海龙,吴 勤,等. 肝能滴丸治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(9): 788-790.
[2] 王建明. 分散体系理论在制剂学中的应用[M]. 北京:北京

医科大学-中国协和医科大学联合出版社, 1995: 212-233.
[3] 曾德惠,曾 志. 固体分散剂型胶囊栓与滴丸剂的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(2): 104-106.
[4] Majerik V, Charbit G, Badens E, et al. Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation[J]. *J Supercrit Fluid*, 2007, 40(1): 101-110.
[5] Rao G C, Kumar M S, Mathivanan N, et al. Nanosuspensions as the most promising approach in nanoparticulate drug delivery systems[J]. *Pharmazie*, 2004, 59(1): 5-9.
[6] 沈 刚,李娟娟,程 玲,等. pH依赖的溶解-沉淀法联合高压均质技术制备波棱瓜子总脂素纳米混悬剂[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2153-2158.
[7] 李扬秋,崔升森,邢占磊. 穿心莲内酯滴丸的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2381-2383.
[8] 王治平,孟祥平,樊 化,等. 鼻渊滴丸的制备研究[J]. 中成药, 2006, 28(1): 126-128.
[9] 俞 金,崔佰吉,张秀荣. 五味子滴丸成型工艺的研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(4): 326-329.
[10] 韩玉梅,李正明,袁海龙,等. 肝能滴丸在鸭体内对鸭乙型肝炎病毒感染的治疗效果[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4): 43-44.
[11] 岳鹏飞,王 勇,万 晶,等. 固体纳米晶体给药系统构建方法的研究进展[J]. 药学学报, 2012, 47(9): 1120-1127.
[12] 陈 莉,汤 恣,陆伟根. 纳米混悬剂粒径稳定性及其控制策略[J]. 世界临床药物, 2010, 31(4): 245-249.

当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用

赵婷婷^{1,2}, 张 彤^{2*}, 项乐源², 王红梅², 尹胜利²

(1. 上海健康医学院, 上海 200237; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要:目的 研究当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用。方法 以丹参酮Ⅱ_A、葛根素、人参皂苷 Rg₁ 为模型药物,测定这两种挥发油(0.5%、2%、5%)对小鼠离体皮肤的促透皮吸收作用。结果 当归、丁香挥发油对丹参酮Ⅱ_A和人参皂苷 Rg₁ 的促透皮吸收作用相当,与对照组相比,其增透倍数为2~17,前者对葛根素的促透皮吸收作用略大于后者。挥发油体积分数越高,渗透系数越大。结论 当归、丁香挥发油可作为天然透皮吸收促进剂。

关键词: 当归; 丁香; 挥发油; 丹参酮Ⅱ_A; 葛根素; 人参皂苷 Rg₁; 促透皮吸收作用

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1923-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.010

Percutaneous permeability enhancement of volatile oils from *Angelica sinensis* and *Eugenia caryophyllata*

收稿日期: 2016-04-19

基金项目: 上海健康医学院(YX2016-05)

作者简介: 赵婷婷(1982—),女,硕士,助教,研究方向为中药药剂学。Tel: 13917355201, E-mail: zhaotingting_007@126.com

*通信作者: 张 彤(1972—),男,博士,教授,研究方向为中药制药及中药分析技术。Tel: 13512129873, E-mail: zhangtdmj@hotmail.com