

普拉格雷/ β -环糊精包合物的制备工艺研究

张春红^{1*}, 刘东^{2,3}, 胡春勇¹, 张起¹, 韩邦兴^{2,3}(1.江苏豪森医药研究院有限公司, 江苏连云港 222069; 2.皖西学院生物与制药工程学院, 安徽六安 237012; 3.皖西学院中药研究与开发工程技术研究中心, 安徽六安 237012)

中图分类号 R973.2; R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0979-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.36

摘要 目的: 筛选普拉格雷/ β -环糊精包合物的制备工艺, 提高该药口服制剂的生物利用度。方法: 以普拉格雷为原料、 β -环糊精为辅料, 分别采用溶液法和研磨法制备不同物料质量比(溶液法为 1:1、1:3、1:5、研磨法为 1:1、1:2、1:3、1:5)的普拉格雷/ β -环糊精包合物, 测定其包封率和载药量。分别以 pH 4.5 醋酸盐缓冲液或 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 检测其 30 min 内的体外溶出度。结果: 溶液法制备的包合物包封率依次为 27.42%、81.85%、83.51%, 载药量依次为 19.61%、73.24%、75.35%, 在醋酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度分别为 41.18%、68.67%、61.32%, 在磷酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度分别为 4.2%、17.20%、16.59%; 研磨法制备的包合物包封率依次为 20.13%、58.69%、65.18%、79.36%, 载药量依次为 12.64%、47.32%、52.16%、70.52%, 在醋酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度分别为 36.71%、52.08%、53.06%、54.34%, 在磷酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度分别为 5.72%、9.04%、10.46%、21.79%。盐酸普拉格雷原料药在醋酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度为 43.42%, 在磷酸盐缓冲液中 30 min 的溶出度为 6.94%。结论: 以普拉格雷/ β -环糊精投料质量比为 1:3、采用溶液法制备包合物略优。

关键词 普拉格雷; β -环糊精; 包合物; 溶出度; 溶液法; 研磨法

Study on the Preparation Technology of Prasugrel/ β -cyclodextrin Inclusion Compound

ZHANG Chun-hong¹, LIU Dong^{2,3}, HU Chun-yong¹, ZHANG Qi¹, HAN Bang-xing^{2,3}(1.Jiangsu Hansoh Medical Research Institute Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222069, China; 2.School of Biology and Pharmaceutical Engineering, West Anhui University, Anhui Liu'an 237012, China; 3.Center for Traditional Chinese Medicine R&D Engineering, West Anhui University, Anhui Liu'an 237012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen the preparation technology of Prasugrel/ β -cyclodextrin inclusion compound, and to provide bioavailability of it. METHODS: Using prasugrel as raw material and β -cyclodextrin as excipients, the solution method and grinding method were used to prepare Prasugrel/ β -cyclodextrin inclusion compound with different material ratios (solution method: 1:1, 1:3, 1:5; grinding method: 1:1, 1:2, 1:3, 1:5). The entrapment efficiency and drug-loading rate of the inclusion compound were also determined. Using acetate buffer solution with pH 4.5 and phosphate buffer solution with pH 6.8 as dissolution medium, the dissolution rate of the inclusion compound were determined within 30 min. RESULTS: The entrapment efficiencies of the inclusion compound prepared by dissolution method were 27.42%, 81.85% and 83.51%, and the drug-loading rate of it were 19.61%, 73.24% and 75.35%, respectively; the dissolution rates of it in acetate buffer solution were 41.18%, 68.67% and 61.32% within 30 min, and those of it in phosphate buffer solution were 4.2%, 17.20% and 16.59% within 30 min. The entrapment efficiencies of the inclusion compound prepared by grinding method were 20.13%, 58.69%, 65.18% and 79.36%, and the drug-loading rate of it were 12.64%, 47.32%, 52.16% and 70.52%, respectively; the dissolution rates of it in acetate buffer solution were 36.71%, 52.08%, 53.06% and 54.34% within 30 min, and those of it in phosphate buffer solution were 5.72%, 9.04%, 10.46%, 21.79% within 30 min. The dissolution rate of prasugrel hydrochloride raw material in acetate buffer solution was 43.42% and in phosphate buffer solution was 6.94% within 30 min. CONCLUSIONS: The compound prepared by solution method with the ratio of prasugrel to β -cyclodextrin 1:3 is better.

KEYWORDS Prasugrel; β -cyclodextrin; Inclusion compound; Dissolution rate; Solution method; Grinding method

盐酸普拉格雷为噻吩吡啶类新型抗血小板药物, 也被称为第三代抗血小板药, 可选择性、不可逆地抑制由二磷酸腺苷(ADP)诱发的 P2Y₁₂受体介导的血小板聚集。其适应证为预防动脉粥样硬化血栓事件, 如急性冠脉综合征(ACS)等。该药片剂由美国礼来公司与日本第一三共制药公司共同开发, 欧盟于 2009 年 2 月 26 日批准上市, 美国 FDA 于 2009 年 7 月 10 日

* 工程师, 硕士。研究方向: 药物制剂开发。电话: 0518-83099106。
E-mail: zch76@163.com

批准上市^[1-2]。由于盐酸普拉格雷在水中溶解性较低, 笔者利用 β -环糊精为辅料制备普拉格雷/ β -环糊精包合物, 并与盐酸普拉格雷原料药进行对比, 旨在提高普拉格雷口服制剂的生物利用度。

1 材料

1.1 仪器

1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); UV-2501PC 型紫外分光光度计(日本岛津公司); XS105 型电子分析天平

(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);KQ3200型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司);SHA-C型水浴恒温振荡器(江苏金坛市伊通电子有限公司)。

1.2 药品与试剂

普拉格雷对照品(批号:20081103,纯度:>99.6%)、盐酸普拉格雷原料药(批号:20090105,纯度:>99.6%)和普拉格雷/ β -环糊精包合物[溶液法(投料质量比:1:1、1:3、1:5)批号:201306121、201306122、201306123;研磨法(投料质量比:1:1、1:2、1:3、1:5)批号:201306151、201306152、201306153、201306154]均由江苏豪森药业股份有限公司提供;甲醇(江苏汉邦科技有限公司,色谱纯);乙腈(淮安安泰科贸有限公司,色谱纯);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 普拉格雷含量测定方法的建立

2.1.1 检测波长的确定 精密称取普拉格雷对照品,配制成质量浓度为1 mg/ml的溶液,作为标准品贮备液^[3]。精密量取1 ml标准品贮备液,加乙腈溶解并稀释制成质量浓度为10 μ g/ml的标准品溶液,经紫外分光光度计在200~800 nm波长范围内进行扫描。结果普拉格雷在219 nm波长处有最大吸收峰,空白辅料在此波长处未见吸收,不干扰普拉格雷的测定,因此选定219 nm作为普拉格雷的检测波长。

2.1.2 色谱条件^[3] 色谱柱: C_{18} (150 mm \times 4.6 mm,5 μ m);流动相:乙腈-磷酸盐缓冲液(pH 5.0)(50:50),流速:1.0 ml/min;柱温:室温(25~30 $^{\circ}$ C);检测波长:219 nm;进样量:10 μ l。

2.1.3 标准曲线的制备 精密称取普拉格雷对照品27.97 mg,置于100 ml量瓶中,先以少量乙腈溶解,再以乙腈-水(50:50)稀释至刻度,摇匀备用。分别精密移取上述溶液适量至量瓶中,用溶出介质稀释成普拉格雷质量浓度分别为1.39、2.78、5.56、8.35、11.13 μ g/ml的溶液,精密各量取10 μ l注入液相色谱仪,记录色谱,量取峰面积。以质量浓度(c)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标进行线性回归分析,得普拉格雷的回归方程为 $A=61.26c+0.002$ ($r=1.0000$, $n=5$)。结果表明,普拉格雷检测质量浓度的线性范围为1.39~11.13 μ g/ml。

2.1.4 回收率试验 精密称取空白辅料(β -环糊精)和普拉格雷对照品各适量,加入至1 800 ml溶出介质中,以溶出度测定质量浓度为基准,分别配制含普拉格雷50%、80%、100%的溶液各3份,以溶出介质溶解后,稀释至刻度,超声溶解后,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。另取普拉格雷对照品27.8 mg,精密称定,置于100 ml量瓶中,先加适量乙腈振摇使溶解,再加乙腈-水(50:50)稀释至刻度,摇匀;精密量取1 ml,置于50 ml量瓶中,用溶出介质稀释并定容至刻度,摇匀,作为对照品溶液。分别精密量取上述溶液各10 μ l注入液相色谱仪,记录色谱,量取峰面积,计算回收率,结果见表1。

2.1.5 精密度试验 精密称取普拉格雷对照品27.97 mg,置于100 ml量瓶中,先以少量乙腈溶解,再以乙腈-水(50:50)稀释至刻度,摇匀备用。分别精密移取上述溶液适量至量瓶中,用溶出介质稀释成质量浓度为50 μ g/ml,分别依法测定6次,记录峰面积。结果峰面积的RSD为0.48%($n=6$),表明本方法的精密度良好。

2.2 普拉格雷/ β -环糊精包合物的制备

2.2.1 溶液法制备包合物^[4-5] 室温下,普拉格雷和 β -环糊精投料质量比分别为1:1、1:3、1:5。在高速搅拌下,将含普拉格雷

表1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=3$)

加入量,mg	空白辅料,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
5.06	153.2	5.03	98.41		
5.12	153.4	5.09	98.62		
5.17	153.9	5.14	98.64		
7.98	152.8	7.94	99.87		
8.04	152.7	8.00	99.13	99.0	0.47
7.94	152.4	7.90	99.37		
10.09	153.7	10.04	98.71		
9.94	153.5	9.89	99.29		
9.97	152.3	9.92	99.19		

50 mg/ml的丙酮溶液滴入质量浓度为36 mg/ml的 β -环糊精溶液中,高速分散8 h,溶液温度保持在40 $^{\circ}$ C左右,然后将溶液放入冰箱中冷却析出固体,抽滤,用丙酮洗涤,抽滤,40 $^{\circ}$ C烘干,混匀,即得。

2.2.2 研磨法制备包合物^[6-7] 普拉格雷和 β -环糊精投料质量比分别为1:1、1:2、1:3、1:5。称取处方量的 β -环糊精置于研钵中,加入3倍量的水,称取普拉格雷置于研钵中共研磨,研磨成糊状,干燥,丙酮洗涤,40 $^{\circ}$ C烘干,即得。

2.3 包封率与载药量的检测

分别取对照品溶液和供试品溶液,进样并测定峰面积,依照外标法计算供试品溶液中普拉格雷的量,按公式计算包封率和载药量^[8-9]。包封率=包合物中的普拉格雷质量/普拉格雷投料质量 $\times 100\%$;载药量=包合物中的普拉格雷质量/(普拉格雷投料质量+ β -环糊精投料质量) $\times 100\%$ 。不同制备方法所制包合物的包封率和载药量比较见表2。

表2 不同制备方法所制包合物的包封率和载药量比较

Tab 2 Comparison of entrapment efficiency and yield of inclusion compound prepared by different methods

制备方法	普拉格雷/ β -环糊精投料质量比	批号	包封率,%	载药量,%
溶液法	1:1	201306121	27.42	19.61
	1:3	201306122	81.85	73.24
	1:5	201306123	83.51	75.35
研磨法	1:1	201306151	20.13	12.64
	1:2	201306152	58.69	47.32
	1:3	201306153	65.18	52.16
	1:5	201306154	79.36	70.52

2.4 不同制备工艺的普拉格雷包合物溶出度测定

精密称取过100目筛的包合物适量,照溶出度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法]^[10],溶出介质分别为900 ml pH为4.5的醋酸盐缓冲液和pH为6.8的磷酸盐缓冲液,转速为50 r/min,水温为(37.0 \pm 0.5) $^{\circ}$ C。分别在5、10、15、20、30 min取样,滤过,取续滤液进样测定峰面积,计算溶出度。

2.4.1 溶液法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果 溶液法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果见表3,溶出曲线见图1。

由表3和图1结果可知,当普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:3和1:5时,所制备包合物在2种溶出介质中的溶出度均高于经微粉处理的盐酸普拉格雷原料药,并且普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:3时略高于两者投料质量比为1:5时的溶出度;当普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:1时,包合物与盐酸普拉格雷原料药的溶出度相当。因此,溶液法制备包合物时以普拉格雷与 β -环糊精投料质量比1:3为最佳。

表3 溶液法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果(%)

Tab 3 Dissolution rate of inclusion compound prepared by solution method in different mediums (%)

溶出介质	样品	普拉格雷/ β -环糊精投料质量比	溶出时间,min					
			0	5	10	15	20	30
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	盐酸普拉格雷原料药		0	16.71	26.66	32.45	36.78	43.42
	包合物	1:1	0	22.60	29.48	36.46	39.46	41.18
	包合物	1:3	0	52.16	61.60	64.10	64.89	68.67
	包合物	1:5	0	36.83	45.09	52.23	55.88	61.32
	包合物	1:5	0	9.73	11.66	13.34	14.45	16.59
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	盐酸普拉格雷原料药		0	1.08	4.66	4.94	5.54	6.94
	包合物	1:1	0	1.91	3.45	3.49	3.86	4.20
	包合物	1:3	0	10.91	13.29	14.69	15.09	17.20
	包合物	1:3	0	10.91	13.29	14.69	15.09	17.20
	包合物	1:5	0	9.73	11.66	13.34	14.45	16.59

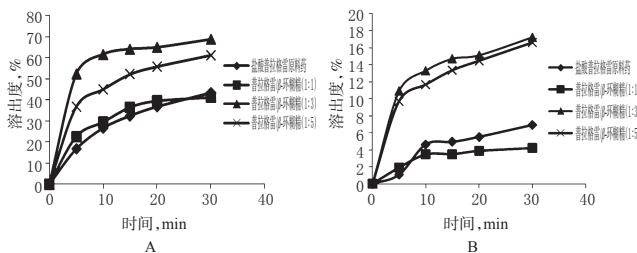


图1 溶液法制备的包合物在不同介质中的溶出曲线

A. 醋酸盐缓冲液; B. 磷酸盐缓冲液

Fig 1 Dissolution curves of inclusion compound prepared by solution method in different mediums

A. acetate buffer solution; B. phosphate buffer solution

2.4.2 研磨法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果 研磨法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果见表4, 溶出曲线见图2。

表4 研磨法制备的包合物在不同介质中的溶出度结果(%)

Tab 4 Dissolution rate of inclusion compound prepared by grinding method in different mediums (%)

溶出介质	样品	普拉格雷/ β -环糊精投料质量比	溶出时间,min					
			0	5	10	15	20	30
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	盐酸普拉格雷原料药		0	16.71	26.66	32.45	36.78	43.42
	包合物	1:1	0	9.06	18.33	23.73	28.39	36.71
	包合物	1:2	0	30.15	32.45	38.61	44.50	52.08
	包合物	1:3	0	24.39	39.95	40.62	41.90	53.06
	包合物	1:5	0	28.52	39.14	40.25	43.77	54.34
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	盐酸普拉格雷原料药		0	1.08	4.66	4.94	5.54	6.94
	包合物	1:1	0	0	1.12	2.15	2.36	5.72
	包合物	1:2	0	1.23	2.95	4.48	4.83	9.04
	包合物	1:3	0	5.97	6.20	7.32	9.21	10.46
	包合物	1:5	0	12.17	14.94	18.57	20.42	21.79

由表4和图2结果可知,采用研磨法制备包合物,当普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:2、1:3、1:5时,所制备包合物在2种溶出介质中的溶出度相对于经微粉处理的盐酸普拉格雷原料药有一定提高。当普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:1时,所制备的包合物的溶出度略低于盐酸普拉格雷原料药;当普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:5时,所制备的包合物在pH 4.5的醋酸盐缓冲液中溶出度与两者投料质量比为1:3时相当,但在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:5时的溶出度较两者投料质量比为1:3时提高明显,溶出度达20%以上。

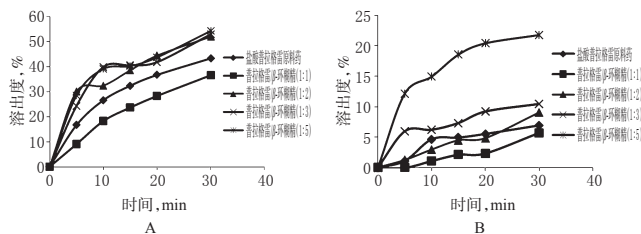


图2 研磨法制备的包合物在不同介质中的溶出曲线

A. 醋酸盐缓冲液; B. 磷酸盐缓冲液

Fig 2 Dissolution curves of inclusion compound prepared by grinding method in different mediums

A. acetate buffer solution; B. phosphate buffer solution

3 讨论

本研究中溶出度试验结果表明,无论采用溶液法或者研磨法制备包合物,随着 β -环糊精投料量的增加,所制备包合物的溶出度与盐酸普拉格雷原料药相比均得到明显提高;其中,溶液法制备包合物以普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:3,而采用研磨法制备包合物以普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:5时溶出度略优。

试验中分别采用溶液法和研磨法两种不同方式制备普拉格雷/ β -环糊精包合物,目的一方面在于证实不同种方式制备普拉格雷/ β -环糊精包合物的包封率和载药量是否存在一定差异,另一方面比较两者在改善普拉格雷溶出度上的差异。通过试验证实,溶液法和研磨法所制备包合物的包封率和载药量并未表现出较大差别,并且均能有效改善普拉格雷溶出度。但考虑到研磨法制备包合物时研磨程度难以控制、包封率重复性较差等因素,不适于工业化生产的需要,因此以溶液法制备包合物为佳。

制剂溶出度测试一般选择pH 6.8磷酸盐缓冲液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、0.1 mol/L盐酸溶液、纯化水4种溶出介质。考虑到普拉格雷为难溶性药物,同时为便于对比,本文仅选取了pH 6.8磷酸盐缓冲液及pH 4.5醋酸盐缓冲液作为包合物的溶出度考察介质。本试验结果显示,所制备包合物在pH 6.8磷酸盐缓冲液与pH 4.5醋酸盐缓冲液中表现出较大的溶出度差异,笔者推测原因为缓冲液中离子活度差别所致,其确切原因还需进一步研究。

综上所述,针对普拉格雷原料药水溶性差、生物利用度低的情况,以普拉格雷与 β -环糊精投料质量比为1:3,采用溶液法制备成普拉格雷/ β -环糊精包合物,可有效提高普拉格雷的溶出度。

参考文献

- [1] 孙忠实,朱珠.第三代抗血小板药普拉格雷[J].中国新药杂志,2010,19(22):2 023.
- [2] 宋建虹,杜小莉.新型口服抗血小板活化和聚集药物:普拉格雷[J].中国药理学杂志,2010,45(17):1 357.
- [3] 刘娥.普拉格雷含量及有关物质的测定[J].化学与生物工程,2014,31(7):76.
- [4] 张妹,聂淑芳,魏兰兰,等.格列吡嗪与2种环糊精衍生物在水溶液中包合作用的研究[J].中国新药杂志,2007,16(5):466.
- [5] 何媛,王四旺,吴红.桉油- β -环糊精包合物的制备与鉴定[J].中国药房,2006,17(4):255.
- [6] 马桂芝,滕亮,彭一峰,等.氨敏Vc胶囊挥发油研磨法包

青藤碱聚乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E纳米粒的质量评价

徐红^{1*},高萌²,张成鸿¹,徐静¹,孙艺平¹,王洪刚^{3#}(1.大连医科大学基础医学院,辽宁大连 116044;2.大连医科大学药学院,辽宁大连 116044;3.大连医科大学附属第一医院药剂科,辽宁大连 116011)

中图分类号 R284.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0982-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.37

摘要 目的:对青藤碱聚乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E(PLGA-TPGS)纳米粒(SPTN)的质量进行评价。方法:以PLGA-TPGS为载体,采用超声乳化-溶剂挥发法制备SPTN;另以PLGA为载体制备青藤碱PLGA纳米粒(SPN)作为对照。采用激光粒度仪测定2种纳米粒的粒径和Zeta电位;采用高效液相色谱法测定2种纳米粒中药物含量,计算其载药量、包封率、体外释放度和考察SPTN的体外稳定性,色谱柱为Hypersil C₁₈,流动相为甲醇-10 mmol/L磷酸二氢钠(38:62, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为262 nm,进样量为20 μl。结果:SPTN和SPN的平均粒径分别为(194.6±2.8)、(382.4±3.2) nm, Zeta电位分别为(-21.3±1.7)、(-13.9±2.3) mV;载药量分别为(9.5±0.7)%、(6.2±0.8)%,包封率分别为(41.3±1.6)%、(32.8±1.8)%;体外药物释放二者均呈两相释放,30 d时累积释放度分别为92.8%、71.3%;与0 d时比较,高温(40 ℃)、强光[(4 500±500) lx]、高湿[(90±5)%]条件下10 d内SPTN的外观性状、粒径、载药量均无明显变化,6个月的加速试验和12个月的长期试验中SPTN的外观性状、粒径、载药量也均无明显变化。结论:SPTN具有比SPN更小的粒径、更大的载药量和包封率,体外释放更完全,具有明显的缓释作用,体外稳定性好。

关键词 青藤碱;聚乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E;纳米粒;质量评价;体外释放度;稳定性

Quality Evaluation of Sinomenine-loaded Poly (Lactic-co-glycolic Acid)/D-α-tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate Nanoparticles

XU Hong¹, GAO Meng², ZHANG Cheng-hong¹, XU Jing¹, SUN Yi-ping¹, WANG Hong-gang³(1.College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 2.College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of Sinomenine (SIN)-loaded poly (lactic-co-glycolic acid)/D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (PLGA-TPGS) nanoparticles (SPTN). METHODS: SPTN was prepared by ultrasonic emulsification-solvent evaporation technique using PLGA-TPGS as carrier. SIN-loaded PLGA nanoparticles (SPN) was prepared as control using PLGA as carrier. Particle size and Zeta potential of 2 kinds of nanoparticles were determined by laser particle analyzer. Drug content was determined by HPLC, drug-loading amount, encapsulation ratio, *in vitro* release rate were calculated and stability of SPTN was surveyed. The determination was performed on Hypersil C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-10 mmol/L NaH₂PO₄ (38:62, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 262 nm, and sample size was 20 μl. RESULTS: Mean particle size of SPTN and SPN were (194.6±2.8) nm and (382.4±3.2) nm; Zeta potential (-21.3±1.7) mV and (-13.9±2.3) mV; drug-loading amount (9.5±0.7)% and (6.2±0.8)%; dissolution ratio (41.3±1.6)% and (32.8±1.8)%, respectively. The *in vitro* drug release profile showed diphasic release pattern, and the cumulative release rates of SPTN and SPN were 92.8% and 71.3% at 30 d. Compared with 0 d, there was no significant change in appearance, particle size and drug-loading amount of SPTN within 10 d under the condition of high temperature (40 ℃), high-lights [(4 500±500) lx] and high humidity [(90±5)%]. There was no significant change in appearance, particle size, drug-loading amount of SPTN in 6 months acceleration test and 12 months long-term test. CONCLUSIONS: Compared with SPN, SPTN has smaller particle size and bigger drug-loading amount and dissolution ratio, releases *in vitro* more completely, and shows obvious sustained-release effect and good stability *in vitro*.

KEYWORDS Sinomenine; PLGA-TPGS; Nanoparticles; Quality evaluation; *in vitro* release rate; Stability

- 合工艺的研究[J].时珍国医国药,2012,23(5):1 217.
- [7] 刘治歧,王鸣刚,薛明.苯环壬酯-β-环糊精包合物的制备与评价[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):22.
- [8] 彭信恩,宋红萍.氨苯砒β-环糊精包合物的制备条件优化[J].中国医院药学杂志,2013,33(10):782.
- [9] 常占瑛,刘桂花,高晓黎.正交试验优选小豆蔻挥发油的提取及β-环糊精包合工艺[J].中国药房,2014,25(7):630.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录X C.
- *实验师。研究方向:药物新制剂、新技术。电话:0411-86110323。E-mail:859133790@qq.com
- #通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0411-83635963-7079。E-mail:13840805901@139.com
- (收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-09-12)
(编辑:邹丽娟)