



图4 粒径分布图

Fig 4 Graph depicting particle size distribution

3 讨论

MT 是一种胆碱酯酶抑制药,能够抑制胆碱酯酶活性,但其半衰期短。本实验利用聚乳酸纳米缓释系统延缓其释放,达到延长半衰期的目的,采用星点设计-效应面法确定了最佳处方,为制剂的进一步研究奠定了基础。

在工艺优化和处方筛选过程中,常需同时考察多个因素对结果的影响,并对结果进行优化。采用单因素考察法能收到一定效果,但无法考察各因素间的相互作用。国内常用均匀设计和正交设计进行优化^[12-13],但该两种方法实验精度不够,建立的数学模型预测性较差。选择适合于非线性拟合的试验设计方法,可提高试验精度,提高优化效果,星点设计-效应面法是集数学和统计学方法于一体的试验设计方法,其应用已比较成熟,且特点鲜明。因此本实验选择星点设计结合效应面法优化美斯地浓聚乳酸纳米粒的制备工艺,通过二项式拟合描绘三维效应面,确定最佳制备工艺,预测性较好。

REFERENCES

[1] ANDERSEN J B, ENGELAND A, OWE J F, et al. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(12): 1445-1450.
 [2] BARAK D, ORDENTLICH A, STEIN D, et al. Accommodation of physostigmine and its analogues by

acetylcholinesterase is dominated by hydrophobic interactions [J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 213-222.
 [3] MASELLI R A, HENDERSON J D, NG J, et al. Protection of human muscle acetylcholinesterase from soman by pyridostigmine bromide [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 43(4): 591-595.
 [4] BREYER-PFAFF U, MAIER U, BRINKMANN, A M, et al. Pyridostigmine kinetics in healthy subjects and patients with myasthenia gravis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1985, 37(5): 495-501.
 [5] WHITE M C, DE S P, HAVARD C W. Plasma pyridostigmine levels in myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 1981, 31(2): 145-150.
 [6] DU C Y, WANG H G. Optimization preparation of propranolol hydrochloride microcapsules with fluidized bed by central composite design and response surface method [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2012, 29(12): 1112-1116.
 [7] ZU Y G, ZHANG Y, ZHAO X H, et al. Optimization of the preparation process of vinblastine sulfate (VBLS)-loaded folateconjugated bovine serum albumin (BSA) nanoparticles for tumor-targeted drug delivery using response surface methodology (RSM) [J]. *Int J Nanomedicine*, 2009, 4: 321-333.
 [8] WANG L S, CHENG L, WU Y, et al. Optimization of propafenone hydrochloride sustained-release tablets by central composite design and response surface methodology [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2012, 29(11): 998-1001.
 [9] LIU J, QIU Z, WANG S, et al. A modified double-emulsion method for the preparation of daunorubicin-loaded polymeric nanoparticle with enhanced *in vitro* anti-tumor activity [J]. *Biomed Mater*, 2010, 5(6): 065002.
 [10] ROMÁN-VELÁZQUEZ C E, NOGUEZ C. Designing the plasmonic response of shell nanoparticles: spectral representation [J]. *J Chem Phys*, 2011, 134(4): 044116.
 [11] MARTINS S A, PRAZERES D M, FONSECA L P. Application of central composite design for DNA hybridization onto magnetic microparticles [J]. *Anal BioChem*, 2009, 391(1): 17-23.
 [12] CHEN X H, JIANG F S, MA Z L, et al. Preparation, characteristic and anti-tumor activity evaluation of novel curcumin nanoparticle *in vitro* [J]. *J Med Res* (医学研究杂志), 2012, 6(41): 42-47.
 [13] SONG J J, LI H, FU H X, et al. Study oil preparation of epirubicin hydrochloride loaded poly(l-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles and the effects *in vitro* [J]. *Her Med* (医药导报), 2012, 6(31): 779-782.

收稿日期: 2012-09-11

双氢青蒿素磷脂复合物的研究

张晓云¹, 赵鹏^{2a}, 乔华^{2b}, 倪京满¹, 史彦斌¹(1.兰州大学药学院, 兰州 730000; 2.兰州大学第一医院, a.肿瘤科, b.药剂科, 兰州 730000)

摘要: 目的 优化双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)与磷脂形成复合物的制备工艺。方法 以 DHA 磷脂复合物的复合率为评估标准,采用单因素和正交设计试验考察各因素对复合率的影响;并用高效液相色谱法测定 DHA 磷脂复合物中 DHA 的含量。结果 DHA 磷脂复合物的最优制备条件为 55 °C 制备温度下,以氯仿为反应溶剂, DHA 与磷脂的投料比为

作者简介: 张晓云, 女, 博士, 副教授 Tel: (0931)8915686 E-mail: pharmacyzy@163.com

1:3, 药物浓度为5%, 反应时间为3 h。结论 在55 °C制备温度下DHA 磷脂复合物的形成受溶剂、反应物投料比、药物浓度及反应时间的影响较大。

关键词: 双氢青蒿素; 磷脂复合物; 正交设计; 制备工艺

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2013)06-0636-06

Study on Dihydroartemisinin Phospholipid Complex

ZHANG Xiaoyun¹, ZHAO Peng^{2a}, QIAO Hua^{2b}, NI Jingman¹, SHI Yanbin¹(1.School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.The First Hospital of Lanzhou University, a.Department of Oncology, b.Department of Pharmaceutics, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparing condition of dihydroartemisinin-phospholipid complex. **METHODS** The single factor experiment and orthogonal design was used to optimize preparation technology of the complex by using the combining ratio as the assessment index. In addition, the content of dihydroartemisinin in dihydroartemisinin-phospholipid complex was determined by HPLC. **RESULTS** The optimal preparing conditions for dihydroartemisinin-phospholipid complex was the ratio of dihydroartemisinin to phospholipid of 1:3, dihydroartemisinin concentration of 5%, the reaction time of 3 h, and the solvent of chloroform and the reaction temperature at 55 °C. **CONCLUSION** Dihydroartemisinin-phospholipid complex was affected by solvent, the ratio of dihydroartemisinin to phospholipid, dihydroartemisinin concentration and reaction time at 55 °C.

KEY WORDS: dihydroartemisinin; phospholipid complex; orthogonal design; preparation technology

复合物指的是两种或两种以上物质经过物理或化学相互作用后,形成的具有新性质的物质,如固体分散体(物理作用)和复盐(化学作用)。磷脂复合物是药物和磷脂分子通过电荷迁移作用而形成的较为稳定的化合物或络合物,它可改变母体药物的理化性质,改善原药物溶解性进而提高其体内吸收特性^[1],并可增强原药物的药理作用,延长作用时间,降低不良反应,提高生物利用度^[2-4]。国外磷脂复合物的研究起步较早,自1987年意大利学者发表的专利而相继开展起来的^[5],在20世纪80年代末发现NSAID可与磷脂发生化学作用^[6-9]。双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是青蒿素及其衍生物的体内活性代谢产物^[10]。药理学研究证实DHA除具有抗疟活性外^[11-14],还具有抗血吸虫、抗孕及抗肿瘤等方面的作用^[15-17],目前临床上主要用于抗疟治疗。药动学研究证实DHA在体内吸收快、分布广、排泄快^[18-19]。DHA独特的化学结构以及在抗疟、抗肿瘤等方面显示出的良好活性使得其研究成为近代药学研究开发的热点之一。然而DHA为油、水均难溶性药物,稳定性差,分子结构中具有特殊的过氧基团,易受光、热、氧气等因素影响而分解,胃肠道降解严重,口服给药生物利用度低^[20],因此,极大地限制了其在临床上的广泛应用。为了克服DHA的上述不足,本实验将DHA制成了DHA磷脂复合物。本实验主要

是对磷脂和DHA反应得到磷脂复合物的制备工艺进行系统的研究,尝试探索其中的规律,为进行磷脂复合物更深入的特性研究奠定基础。本实验以复合率为评价指标,通过单因素影响试验和正交试验探索DHA磷脂复合物最佳制备条件。

1 仪器与材料

Shimadzu 高效液相色谱仪系列:SPD-10AVP 二极管阵列检测器, DGU-12A 脱气机, LC-10AT 型二元梯度泵, CTO-10ASVP 调温器, 7725 I 型手动进样阀, CLASS-VP 数据处理软件(6.1 版); DiamondTM C18 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm); SecurityguardTM 保护柱(美国 Phenomenex); KQ5200DB 型数控超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司);全自动电子分析天平(北京赛多利斯仪器系列有限公司); MIKRO22 普通台式离心机(德国 HETTICH 公司);旋转蒸发器 RE-52AA(上海亚荣生化仪器厂);UV-1700 型紫外分光光度计(岛津);磁力加热搅拌器 79-1(金坛市医疗仪器厂);电热鼓风干燥箱 101-2A 型(天津市泰斯特仪器有限公司)。

DHA(陕西森弗生物技术有限公司);大豆卵磷脂(进口分装);三氯甲烷(天津市巴斯夫化工有限公司);石油醚(西安化学试剂厂);乙酸乙酯(天津化学试剂有限公司);甲醇(山东禹王实业有限公司禹城化工厂);其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 DHA 磷脂复合物制备工艺评价标准的建立

利用DHA不溶于石油醚，而磷脂和DHA磷脂复合物均易溶于石油醚的特性，将一定量的DHA和磷脂在一定条件下反应后减压除去反应溶剂，再加入适量的石油醚，充分溶解其中的磷脂及复合物，去除上清液，再用少量石油醚洗涤，收集沉淀，干燥并称重，DHA的初始投药量与沉淀量的差值即为与磷脂复合的DHA的量，从而计算出DHA与磷脂的结合百分率，计算公式： $\text{复合率}(\%) = (A_1 - A_D) / A_1 \times 100$ 。式中 A_1 ：DHA的初始投药量， A_D ：沉淀量(未复合的DHA)。

2.2 含量测定方法的建立^[21]

2.2.1 色谱条件 色谱柱：DiamondTM C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm)，流动相：乙腈：0.02 mol·L⁻¹ 硫酸铵：12%三乙胺=100：100：0.15，流速：1.0 mL·min⁻¹；柱温：30 ℃；检测波长：213 nm；进样量：50 μL。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取 50 mg DHA 置 50 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，得 1 g·L⁻¹ 的贮备液。放置 2 h，分别精密吸取上述贮备液 0.15, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 mL 置 10 mL 量瓶中，加甲醇-水(50：50)稀释至刻度，摇匀，即得 15, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 mg·L⁻¹ 的系列标准溶液，取 50 μL 进样分析。以药物浓度(C)为纵坐标，峰面积(A)为横坐标进行线性回归，得标准曲线方程为： $C=0.0007A+11.416(r=0.9996, n=5)$ ，线性范围：15~800 mg·L⁻¹。

2.2.3 精密度和准确度试验 取浓度分别为 30, 200, 700 mg·L⁻¹ 的 DHA 标准品溶液 1 d 内连续进样 5 次得日内精密度分别为(99.87±0.97)%，(100.07±3.61)%，(99.60±7.29)%。日内精密度 RSD 分别为 3.14%，1.80%，1.05%。连续进样 5 d，得日间精密度分别为(99.77±1.02)%，(99.97±2.93)%，(99.82±6.11)%，日间精密度 RSD 分别为 3.41%，1.47%，0.81%。

2.2.4 回收率试验 精密称取磷脂复合物适量，置 10 mL 棕色量瓶中，加 30, 200 和 700 mg·L⁻¹ 的 DHA 溶液适量，加入甲醇适量超声提取，定容至刻度，摇匀，取该溶液用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，弃去初滤液，续滤液经甲醇稀释后进样 50 μL，

HPLC 测定峰面积，按标准曲线计算回收率。结果见表 1。

表 1 方法回收率实验(n=5)

Tab 1 Recovery study of the assay(n=5)

理论浓度/mg·L ⁻¹	实测浓度/mg·L ⁻¹	回收率/%	RSD
30	29.47±1.03	98.23	3.50
200	201.76±5.91	100.88	2.93
700	698.35±8.28	99.76	1.19

2.2.5 最低检测限和最低定量限 分别精密量取适量 DHA 储备液，用甲醇稀释制成系列浓度的 DHA 溶液，用 HPLC 测定，当信噪比等于 3 时，计算最低检出限和最低定量限分别为 5, 15 mg·L⁻¹。

2.3 DHA-磷脂复合物复合率的测定

将 DHA-磷脂复合物用适量石油醚溶解，于 5 000 r·min⁻¹ 离心 20 min，收集上清液，将上清液常温放置挥发干后，得黄色半固体产物即为磷脂与 DHA 磷脂复合物的混合物。离心后下层的固体残余物为未反应的 DHA，加适量的甲醇使溶解。将此溶液用有机滤膜过滤后，进样测定。

2.4 单因素影响试验

2.4.1 反应溶剂的选择 药物-磷脂复合物的制备一般在非质子传递体系溶剂中进行^[6]，设定 DHA 与磷脂的投料比为 1：4，反应温度为 55 ℃，反应时间为 2 h，DHA 浓度为 10 g·L⁻¹，以 DHA 与磷脂的结合百分率为评估标准，对多种溶剂进行考察，结果见表 2。由结果可知，以氯仿为反应溶剂时，药物的结合百分率最高，因而采用氯仿做反应溶剂。

表 2 反应溶剂的影响(n=3)

Tab 2 The influence of reaction solvents(n=3)

溶剂	介电常数	复合率/%
甲醇	33.2	29.5
乙醇	26.8	17.3
丙酮	21.4	36.1
二氯甲烷	8.9	53.8
四氢呋喃	7.6	45.7
乙酸乙酯	6.1	62.2
氯仿	5.1	94.7

2.4.2 反应时间的影响 反应溶剂为氯仿，其余条件同“2.4.1”项下内容，考察反应时间为 1.0，

1.5, 2.0, 3.0 h药物的结合百分率, 分别为82.5%, 94.7%, 98.8%, 99.3%。药物与磷脂的反应于2 h后基本完全, 受时间的影响较小。

2.4.3 反应温度的影响 其余条件同“2.4.1”, 考察25, 40和55 °C下DHA与磷脂的结合率分别为79.3%, 88.2%, 96.7%。结果显示, 随温度升高, 药物的反应率略呈上升趋势。

2.4.4 反应物浓度的影响 考察反应物浓度对药物结合率的影响, 其余条件同“2.4.1”项下内容, 结果表明, DHA浓度为5, 10, 20 g·L⁻¹时的复合率分别为98.1%, 95.3%, 80.6%。反应物浓度对药物的结合率有较大影响, 在其余条件相同的情况下, 随药物浓度的增加, 药物的结合百分率逐渐降低。

2.4.5 DHA与磷脂的投料比例对药物结合百分率的影响 其余条件同上, 考察DHA与磷脂的投料比例为1:2, 1:3, 1:4时的药物反应百分率分别为68.3%, 90.4%, 97.1%。药物的结合率随DHA在体系中所占比例的降低而增加, DHA与磷脂的投料比例对药物的结合反应率有较大的影响。

2.5 正交设计试验

上述试验结果表明, 药物与磷脂的投料比例、药物浓度及反应温度对DHA的复合率具有一定的影响, 故以这3个影响因素的3个水平进行正交设计, 结果见表3。以复合率为考察指标, 采用L₉(3³)表, 设计试验, 试验结果见表4, 对测定结果进行方差分析, 结果见表5。

各因素极差的大小反映同一因素不同水平时试验指标变化的幅度, 变化幅度越大, 表明该因素对试验指标的影响越大, 它越重要。从而可排出因素对指标影响的次序。由表中可看出, 药物浓度因素的影响最大, 药物与磷脂的质量比次之, 反应温度因素的影响最小, 最佳结果为药物与磷脂的质量比是1:3, 药物浓度为5%, 反应温度是55 °C。

表3 因素水平表

Tab 3 Orthogonal factor level table

水平	因素		
	药物: 磷脂(质量比)	药物浓度/g·L ⁻¹	反应温度/°C
1	1:2	5	55
2	1:3	10	40
3	1:4	20	25

表4 正交试验结果

Tab 4 The results of orthogonal experiment

试验号	列号			复合率/%
	药物: 磷脂	药物浓度/g·L ⁻¹	反应温度/°C	
1	1:2	5	55	98.30
2	1:2	10	40	91.80
3	1:2	20	25	94.70
4	1:3	5	40	98.51
5	1:3	10	25	94.74
6	1:3	20	55	99.58
7	1:4	5	25	95.56
8	1:4	10	55	94.53
9	1:4	20	40	96.84
X ₁	284.80	292.37	292.42	
X ₂	292.84	281.08	287.16	
X ₃	286.94	291.13	285.00	
\bar{X}_1	94.93	297.46	97.47	
\bar{X}_2	97.61	93.69	95.72	
\bar{X}_3	95.65	97.04	95.00	
R	2.68	3.77	2.47	

表5 方差分析结果

Tab 5 The results of variance analysis

因素	偏差平方和	自由度	F	显著性
药脂比	11.536	2	0.739	P>0.01
药物浓度	25.584	2	9.640	P<0.01
反应温度	9.689	2	0.621	P>0.01
误差	46.810	6		

注: F_{1-0.10(2, 2)}=9.00, F_{1-0.05(2, 2)}=19.00, F_{1-0.01(2, 2)}=99.0

Note: F_{1-0.10(2, 2)}=9.00, F_{1-0.05(2, 2)}=19.00, F_{1-0.01(2, 2)}=99.0

2.6 DHA 磷脂复合物表观油/水分配系数的测定

采用摇瓶法测定 DHA 的油/水分配系数。本实验选择正辛醇为油相, 蒸馏水为水相, 在经水饱和过的正辛醇溶液 V₂ mL 中加入 V₁ mL DHA(或磷脂复合物)水溶液(C_I), 置入玻璃离心管中, 密塞, 于涡旋振荡器上振荡 30 min 后, 静置, 待药物在油相和水相中充分平衡后, 3 000 r·min⁻¹离心 15 min, 两相分层, 分别吸取水相和油相, HPLC 在 213 nm 处测定 DHA 在两相中的浓度(C_O和 C_W)。油相和水相中的药物浓度的比值即为油/水分配系数(P), 每种介质重复测定 3 次, 取平均值。计算公式: $P = \frac{C_{油}}{C_{水}} = \frac{C_O}{C_W}$, 其中, P 为油/水分配系数, C_油(C_O)为分配平衡后油相中药物浓度, C_水(C_W)为分配平衡后水相中药物浓度。结果见表 6。

表6 DHA及其磷脂复合物在正辛醇-水中的表观分配系数
 Tab 6 Apparent partition coefficient of DHA and dihydroartemisinin-phospholipid complex in octanol-water

样品	正辛醇中的浓度 $C_o/g \cdot L^{-1}$	水中浓度 $C_w/g \cdot L^{-1}$	P	$\text{Log}P$
DHA	43.4	35.7	35.43	1.55
DHA 磷脂复合物	75.1	61.1	58.90	1.77

结果表明, DHA及其磷脂复合物在正辛醇-水中的表观分配系数不同, 此变化的主要原因可能是磷脂复合物改善了DHA的两亲性。

3 讨论

在Bombardelli等的研究中^[8,22], 仅简要列出磷脂复合物的反应条件, 而Bhattachar等^[23]则以反应液是否澄清为标准, 认为最佳比例恰是反应液完全澄清的比例, 而其他比例均有浑浊现象。笔者经大量试验的摸索和验证, 确定出较能合理、正确地评估DHA磷脂复合物制备条件优劣的方法, 即DHA与磷脂的结合百分率。用这种方法, 可避免因溶剂用量等因素使反应物在溶剂中的溶解程度发生变化而对反应物沉淀量产生影响。

从本实验反应溶剂影响的试验结果可以看到, 以介电常数较小的氯仿为反应溶剂时, 药物的结合率较高, 而以介电常数较大的甲醇、乙醇为反应溶剂时药物的结合率较低。这可能是由于溶剂的介电常数大, 所产生的反向电势也大, 相应降低了反应物间的相互作用力, 而不利于异号离子间的化合反应。

DHA与磷脂的投料比对药物的结合率有较大影响, 随药物在反应体系中的比例降低, 药物的结合率呈增长趋势。分析其原因, 一方面, 磷脂对药物可能具有一定的增溶作用; 另一方面, 两种反应物的投料比例逐渐接近其完全反应的比例, 有利于药物与磷脂之间充分地相互作用, 生成磷脂复合物。

反应物浓度对DHA的结合率也有较大的影响, 浓度较小, 药物的结合率较高。药物在溶液中的反应, 需经碰撞才能发生^[27], 适当的药物浓度可提供良好的反应环境而利于反应的发生。

对DHA和DHA磷脂复合物前后的表观油/水分配系数进行了研究。结果表明, 磷脂复合物使DHA在正辛醇中及水中的溶解度都相应地提高, K 值提高了1.7倍, 说明磷脂复合物能够有效地提高DHA的表观油/水分配系数。复合物中DHA水溶性

的增大, 一方面可能与DHA无定形的存在状态有关, 由于晶体结构的消失, DHA分子无需克服晶格能的作用而更易溶解于水。另一方面, 由于两亲性分子磷脂的存在, 可能形成胶团或纳米级的脂质体颗粒, 将药物包封, 因而增大了DHA在水中的溶解量。对DHA和DHA磷脂复合物在正辛醇/水中的分配系数的比较表明, 磷脂复合物可以更大程度地提高其在正辛醇的溶解度。文献报道^[24-25], 多种药物与磷脂的极性基团部分发生了较强的相互作用, 抑制了分子中单链的自由转动, 而磷脂的2个长链脂肪酸链不参与复合反应, 可自由移动, 包裹了磷脂的极性部分形成一个亲脂性的表面, 使复合物表现出较强的脂溶性。

REFERENCES

- [1] FENG N P, FAN G P. Natural drug delivery system-phytosome [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2001, 8(3): 34-35.
- [2] LIU F, LI S M, SU D S. Progress on studies of drug-phospholipid complexes [J]. World Pharm(国外医药-合成药、生化药、制剂分册), 1996, 17(5): 300-303.
- [3] WU J M, CHEN D W, LIU Y L. Research on preparation of baicalin-phospholipid complex [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2001, 26(3): 166-169.
- [4] ZHANG Q, CHEN X, ZHANG N, et al. Small intestinal absorption comparison of phytosomes of baicalin and baicalin by everted intestinal sac method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 501-504.
- [5] GABETTA B, BOMBARDELLI E, PIFFERL G. Complexes of flavanone glycosides with phospholipids, preparation thereof and associated pharmaceutical compositions [J]. Eur Pat Appl, 1987, 209(38): 201-221.
- [6] LICHTENBERGER L M, WANG Z M, ROMERO J J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associated with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury [J]. Nat Med, 1995, 1(2): 154-158.
- [7] KURINETS A, LICHTENBERGER L M. Phosphatidylcholine-associated aspirin accelerates healing of gastric ulcers in rats [J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(4): 786-790.
- [8] LICHTENBERGER L M, ULLOA C, VANOUS A L, et al. Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity, as demonstrated in rodent model systems [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 277(3): 1221-1227.
- [9] GIRAUD M N, MOTTA C, ROMERO J J, et al. Interaction of indomethacin and naproxen with gastric surface-active phospholipids: a possible mechanism for the gastric toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [J]. Biochem Pharm, 1999, 57(3): 247-254.
- [10] O'NEILL P M, POSNER G H. A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides [J]. J Med Chem, 2004, 47: 2945-2964.
- [11] DHINGRA V, RAO K V, NARASU M L. Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs [J]. Life Sci, 2000, 66(4): 279-300.
- [12] MESHNICK S R. Artemisinin: mechanisms of action,

- resistance and toxicity [J]. *Int J Parasitol*, 2002, 32(13): 1655-1660.
- [13] O'NEILL P M. Medicinal chemistry: a worthy adversary for malaria [J]. *Nature*, 2004, 430(19): 838-839.
- [14] LONGO M, ZANONCELLI S, MANERA D, et al. Effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos *in vitro* [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 21(1): 83-93.
- [15] EFFERTH T, DUNSTAN H, SAUERBREY A, et al. The anti-malarial artesunate is also active against cancer [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(4): 767-773.
- [16] EFFERTH T, BENAKIS A, ROMERO M R, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron [J]. *Free Radical Bio Med*, 2004, 37(7): 998-1009.
- [17] WU G D, ZHOU H J, WU X H. Apoptosis of human umbilical vein endothelial cells induced by artesunate [J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 41(6): 205-212.
- [18] BATTY K T, DAVIS T M E, THU L T A, et al. Selective high performance liquid chromatographic determination of artesunate and α - and β -dihydroartemisinin in patients with falciparum malaria [J]. *J Chromatogr B*, 1996, 677(2): 345-350.
- [19] ZHANG X Y, QIAO H, LIU J P, et al. Dihydroartemisinin loaded nanostructured lipid carriers (DHA-NLC): Evaluation of pharmacokinetics and tissue distribution after intravenous administration to rats [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(9): 670-678.
- [20] GABRIÉLS M, PLAIZIER V J. Design of a dissolution system for the evaluation of the release rate characteristics of artemether and dihydroartemisinin from tablets [J]. *Int J Pharm*, 2004, 274(1/2): 245-260.
- [21] ZHANG X Y, LIU J P, QIAO H, et al. Formulation optimization of dihydroartemisinin nanostructured lipid carrier using response surface methodology [J]. *Powder Technol*, 2010, 197(102): 120-128.
- [22] BOMBARDELLI E, MUSTICH G. Bilobalide derivatives, their applications and formulations containing them: European Patent Application 5202313 [P]. 1993-4-13.
- [23] BHATTACHAR S N, RYTTING J H, TOMOO I, et al. The effects of complexation with hydrogenated phospholipid on the transport of salicylic acid, diclofenac and indomethacin across snake stratum corneum [J]. *Int J Pharm*, 1992, 79(1-3): 263-271.
- [24] CHEN Z Y, ZHANG G J, XU J W. Preparation of silybin-phosphatidylcholine compound and identification its physicochemical properties [J]. *J Xinxiang Med Coll (新乡医学院学报)*, 2000, 17(4): 237-239.
- [25] YOU R H, WANG L J, CONG L B, et al. Study on the physico-chemical properties of oxymatrine-phospholipid complex [J]. *Pharm J Chin PLA (解放军药学报)*, 2002, 23(3): 191-194.

收稿日期: 2012-09-25

熔融挤出法制备尼莫地平缓释片

李庆国, 关世侠, 高苑琪, 郭慧珍(广州中医药大学, 广州 510006)

摘要: 目的 采用熔融挤出技术制备尼莫地平缓释片。方法 分别以 PVP K30、PVPVA 64、PVPVA S-630、Poloxamer188-PVP K30(2:8)为载体, 采用熔融挤出法制备不同药物-载体比的尼莫地平分散体, 比较体外溶出度, 并利用 X-射线粉末衍射(XRD)鉴别尼莫地平在载体中的状态。选取最优固体分散体, 以羟丙甲纤维素(HPMC)为骨架材料, 制备尼莫地平缓释片。结果 以 PVPVA 64 为载体制备固体分散体, 药物-载体比为 1:5 时, 1 h 累积溶出度为 98.5%。尼莫地平缓释片体外持续释药 12 h 以上, 12 h 累积释药为 97.1%, 体外释药行为符合零级释药方程。结论 采用熔融挤出技术可以提高药物的体外溶出度, 尼莫地平缓释片处方合理, 工艺稳定, 具有长效的特点。

关键词: 熔融挤出; 尼莫地平; 固体分散体; 溶出度; 缓释片

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)06-0641-04

Preparation of Nimodipine Sustained-release Tablets by Hot Melt Extrusion Technology

LI Qingguo, GUAN Shixia, GAO Yuanqi, GUO Huizhen(*Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the nimodipine(NMP) sustained-release tablets by applying the melt extrusion technique (HME). **METHODS** PVP K30, PVPVA 64, PVPVA S-630, Poloxamer188-PVP K30(2:8) were using as matrix to prepare solid dispersions of NMP by HME. The evaluation of the properties of the dispersions prepared in different ratio of matrix to drug was performed using *in vitro* dissolution studies. And the dispersions prepared in the matrix were evaluated using XRD. The tablets were prepared with HPMC as the material using direct compression. **RESULTS** The dissolution accumulative release of NMP-PVPVA 64(1:5) solid dispersion in 60 min was 98.5%. The release of sustained-release tablets

作者简介: 李庆国, 男, 博士, 副教授 Tel: 13580318797 E-mail: lqg8512@gzhtcm.edu.cn