

·工艺研究·

紫杉醇纳米胶束冻干粉针剂的制备工艺研究

杜卓¹, 潘仕荣², 余巧³, 杨海云⁴, 许晓琳⁴, 谭银合⁵, 卢碧玉¹, 梁伟光¹ (1. 佛山科学技术学院医学院药学系, 广东 佛山 528000; 2. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080; 3. 惠州卫生职业技术学院药学系, 广东 惠州 516025; 4. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120; 5. 中山大学药学院药剂学与制药工程实验室, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 制备紫杉醇/聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯纳米胶束的冻干粉针剂。**方法** 以胶束粒径、有机溶剂残留量等为评价指标, 采用膜透析法制备纳米胶束; 以冻干成品的外观形态、体外释药曲线为评价指标, 优选冻干粉针剂的制剂处方; 研究粉针剂的冻干工艺及该粉针剂对 HepG-2 肝癌细胞的体外细胞毒性。**结果** 以 3%甘露醇为比例, 制备获得紫杉醇纳米胶束冻干粉针剂外观良好, 其体外释药曲线具有突释与缓释特性, 且与新鲜透析所得载药纳米胶束溶液的释药曲线基本相同; 当紫杉醇浓度 $\leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 冻干粉针剂对 HepG-2 肝癌细胞的细胞毒性远低于市售紫杉醇注射剂 ($P < 0.01$)。**结论** 采用膜透析结合冷冻干燥法制备紫杉醇纳米胶束冻干粉针剂, 避免使用紫杉醇增溶剂(聚氧乙烯蓖麻油)带来的不良过敏反应, 并降低对体外肝癌细胞的细胞毒性, 具有较好的临床价值与应用前景。

关键词: 紫杉醇; 聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯; 纳米胶束; 冻干粉针剂; 体外释药; 细胞毒性

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0510-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.022

Preparation of Paclitaxel-loaded Lyophilized Nano-micelle Powder Injection and Study of Its Technology

DU Zhuo¹, PAN Shirong², YU Qiao³, YANG Haiyun⁴, XU Xiaolin⁴, Tan Yinhe⁵, LU Biyu¹, LIANG Weiguang¹ (1. Pharmacy Department, Medical School, Foshan University, Foshan 528000 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080 Guangdong, China; 3. Pharmacy Department, Huizhou Health Vocational College, Huizhou 516025 Guangdong, China; 4. Sun Yat-Sen Memorial Hospital Affiliated to Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 5. Laboratory for Pharmaceutics and Pharmaceutical Engineer, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Objective To prepare the paclitaxel-loaded polyethylene glycol-polybenzyl-L-glutamate (PEG-PBLG) lyophilized nano-micelles and to study the *in vitro* properties of the nano-micelles. **Methods** With the micelle particle diameter and organic solvent residual volume as the evaluation indexes, paclitaxel-loaded lyophilized nano-micelles with amphiphilic copolymer PEG-PBLG was prepared by the membrane dialysis method. The preparation formula of paclitaxel-loaded lyophilized nano-micelles was optimized with the lyophilized nano-micelles macroscopic appearance and *in-vitro* drug-release curve as the indexes. The *in vitro* effects of paclitaxel-loaded lyophilized nano-micelles and commercially available paclitaxel injection with Cremophor EL on the growth of tumor cells were observed. **Results** The paclitaxel-loaded lyophilized nano-micelles showed better macroscopic appearance when the proportion of manitol was 3%. The *in vitro* paclitaxel release profile was characterized with a rapid release at the initial stage and then

收稿日期: 2013-04-24

作者简介: 杜卓, 男, 博士, 讲师, 研究方向: 天然药物靶向纳米制剂的药学研究与新药开发。Email: duzhuo@mail3.sysu.edu.cn。

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B030801081); 广东省自然科学基金(博士启动 S2012040007298); 广东高校优秀青年创新人才培养计划(育苗工程 2012LYM_0130); 佛山科学技术学院校级课题(2011101)。

following by smooth and sustained-release from the lyophilized nano-micelles. At low concentration of paclitaxel ($\leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), the paclitaxel-loaded PEG-PBLG lyophilized nano-micelles displayed much less cell cytotoxicity than paclitaxel injection with Cremophor EL ($P < 0.01$). **Conclusion** The paclitaxel-loaded PEG-PBLG lyophilized nano-micelles have less cytotoxicity than the commercially available paclitaxel injections with Cremophor EL. Hence, paclitaxel-loaded PEG-PBLG micelles would be a novel paclitaxel preparation in clinic for the treatment of tumor.

Keywords: Paclitaxel; Polyethylene glycol-polybenzyl-L-glutamate; Nano-micelles; Lyophilized powder injection; Drug release *in vitro*; Cell cytotoxicity

紫杉醇(Paclitaxel)是从红豆杉属植物中提取出来的一种具有高效抗肿瘤活性的天然物质。为了增加难溶性药物紫杉醇的水溶性,临床上应用的紫杉醇注射剂是采用增溶剂聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)/无水乙醇(50:50)制成的无色黏稠状溶液。为了避免紫杉醇增溶剂引起的不良过敏反应^[1],现已研制出不使用药物增溶剂的紫杉醇纳米给药系统^[2-3]。

聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯(polyethylene glycol-polybenzyl-L-glutamate, PEG-PBLG)是可生物降解的两亲型嵌段共聚物,在水中可自组装形成核-壳结构纳米胶束。其疏水内核 PBLG 可结合疏水药物形成微药库,从而增加疏水药物的水溶性。PEG-PBLG 作为难溶疏水性药物的纳米胶束载体平台已取得了众多的成果^[4-6]。本文在已有紫杉醇/PEG-PBLG 纳米胶束研究成果的基础上^[7]研制出冻干粉针剂。探讨紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂的制备工艺及其释药特性、细胞毒性,为进一步开展整体动物模型的药效学评价奠定基础。

1 材料与仪器

PEG-PBLG, 依据文献^[8]方法合成(编号: EG-5, 截留分子量 $M_w=1.86 \times 10^4$, 紫杉醇载药率 8.13 %); 紫杉醇, 福建南方生物技术股份有限公司, 批号: JP050901, 纯度 99.2 %; 紫杉醇注射剂, 北京四环医药科技股份有限公司, 批号: H10980066; 透析袋(截留分子量 M_w : 3500~5000), 上海绿鸟科技发展有限公司进口分装; RPMI 1640 培养基、小牛血清、胰蛋白酶, 均为美国 Gibco 公司产品; 25 cm^2 培养瓶、96 孔培养板, 美国 Corning 公司; 其他试剂均为分析纯; HepG-2 肝癌细胞株, 中山大学实验动物中心提供。

510-2487-717 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; ZS90 纳米粒度分析仪, 英国马尔文仪器有限公

司; 1-4/LSC 冷冻干燥机, 德国 CHRIST ALPHA; CKX41 倒置相差显微镜, 日本 Olympus; Bio-RAD Mode 1450 酶联免疫检测仪, 美国 Microplate Reader; CO_2 培养箱, 英国 Galaxy R。

2 方法与结果

2.1 透析制备 PEG-PBLG 纳米胶束 配制浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PEG-PBLG (EG-5)N, N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液 10 mL, 转移至两端封闭的透析袋(截留分子量 M_w 3500~5000)中, 置于装 4 L 去离子水的烧杯中搅拌透析。分别在不同时间取出透析袋, 测量透析袋中溶液体积, 测定袋内纳米胶束溶液的粒径, 并取 100 μL 液相分析其中的 DMF 含量。取样后透析液装回原袋中继续透析直到结束, 测定结果见表 1。

表 1 透析时间对透析袋内液体体积、DMF 含量、胶束粒径的影响

Table 1 The effect of dialysis time on the liquid volume, DMF content, and the nano-micelles size

	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	10 h	12 h	14 h	24 h
体积/mL	19	22	23	24	24	24	24	24	24	24	24	24
DMF/%	5.0	4.0	3.0	1.0	1.0	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.1
粒径/nm	202	166	155	147	146	139	138	138	138	132	136	130

由表 1 可知, 透析袋内液体体积量, 袋内 DMF 含量, 纳米胶束粒径的数值在搅拌透析 5 h 后趋于稳定, 制备出稳定的 PEG-PBLG 纳米胶束。

2.2 冻干支架剂的用量选择 冻干成品加入冻干支架剂能改善其外观品质, 并可避免冻干过程中冻干粉未飞散。因此, 实验中选择加入甘露醇作为冻干的支架剂。取新鲜透析制得的紫杉醇/PEG-PBLG 纳米胶束溶液 30 mL, 平均分成 6 份, 按不同的比例加入甘露醇溶解后冷冻干燥。

结果表明, 甘露醇含量低于 3 % 的冻干样品外形不饱满, 低于 1 % 冻干样品萎缩贴在瓶壁瓶底上, 并

有粉末飞散现象。而甘露醇比例达到 3 % 以上的各个样品, 能在冻干后保持干燥前的体积, 形成海绵状团块结构, 外观品质优良。因此, 选择甘露醇比例应在 3 % 以上。

2.3 冷冻干燥的工艺研究

2.3.1 最低共溶点的测定 冻结样品逐步升温的过程中, 物料内的电阻将逐步减少, 当达到共熔点附近时, 电阻突然变小。采用万用电表测电阻法, 测定紫杉醇 /PEG-PBLG 纳米胶束溶液在冷冻升温过程中电阻的变化, 找出出最低共熔点在 -17°C 。即在冷冻过程中, 必须先将物料冷冻到 -17°C 以下, 才能开始进行冷冻升华阶段。

2.3.2 冻干工艺中冻结工序 因冻结过程的降温速率及相关温度对最终冻干成品的溶解性有较大影响, 需对紫杉醇 /PEG-PBLG 纳米胶束溶液冻结过程的参数进行测定, 并绘制冷冻干燥机的搁板温度 - 时间与产品温度 - 时间曲线, 见图 1。

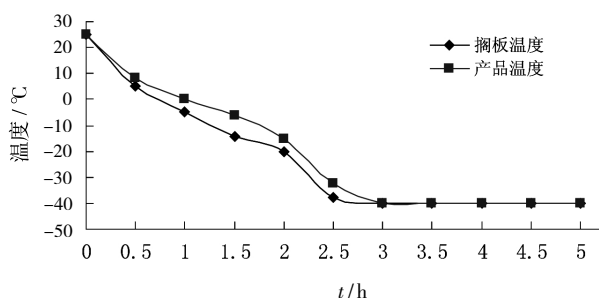


图 1 冻结过程中搁板温度-时间与产品温度-时间曲线

Figure 1 The shelf temperature-time curve and the sample temperature-time curve in the process of freezing

从图 1 可知, 紫杉醇 /PEG-PBLG 纳米胶束溶液冻结过程可分成 3 个阶段: 第 1 阶段, 全部产品都恰好冷却到冰刚开始形成的温度 0°C , 为预冻阶段, 而平衡时间(即搁板温度与产品温度一致)为 1 h; 第 2 阶段, 产品温度从 0°C 开始冷冻至最低共熔点温度 -17°C , 历时 1 h 使产品冻结; 第 3 阶段, 继续降温至最低共熔点温度以下 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ 即 -40°C , 保持此温度 2 h 使产品各部分完全冻牢。开始抽真空, 进入升华干燥程序。

2.3.3 冻干工艺中干燥工序 冷冻干燥机在通过搁板下加热系统供给紫杉醇 /PEG-PBLG 纳米胶束样品在升华过程中所需的热量。升华干燥过程的升温速率及相关温度对最终冻干成品的含水量有较大影响, 并且过快升温有可能导致冻干样品喷料造成损失。因而, 需要对紫杉醇 /PEG-PBLG 纳米胶束的冻干干燥工艺

参数进行测定, 绘制相应的干燥曲线, 包括搁板温度随时间变化的曲线, 产品温度随时间变化的曲线, 见图 2。

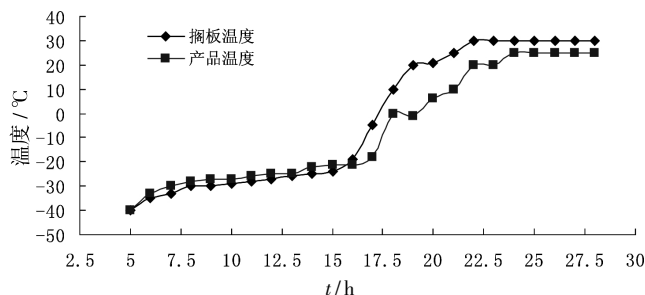


图 2 冻干过程中搁板温度-时间与产品温度-时间曲线

Figure 2 The shelf temperature-time curve and the sample temperature-time curve in the process of freeze-drying

从图 2 可知, 冻结产品的温度缓慢升高至 -20°C 历时 10 h, 这段过程中样品的大部分水分基本升华, 再逐渐升温历时 5 h 进入再干燥阶段; 再干燥阶段的温度一般为室温, 采用 25°C 保持约 5 h 后除尽样品中残余水分, 整个冻干过程结束。

2.4 甘露醇含量对冻干粉针剂体外释药曲线的影响 精密称取具有不同甘露醇含量的紫杉醇 /PEG-PBLG 冻干粉末及新鲜透析所得的紫杉醇载药纳米胶束溶液 2 mL, 分别装入透析袋中, 两端密封透析袋后放进装有 PBS 溶液 20 mL 的锥形瓶中。置于振荡器中, 以 $(94 \pm 4) \text{ min}^{-1}$ 频率振荡, 恒定温度 $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ 。到取样时间点即倒出全部 PBS 释药介质, 换上相同体积的新鲜 PBS 继续振荡释药, 每个时间点取 3 个样液测定并计算平均值。用 HPLC 法测定释药介质 PBS 中紫杉醇的浓度^[7], 计算释药量和累积释药百分比, 绘制冻干样品在 PBS 溶液的释药曲线, 见图 3。

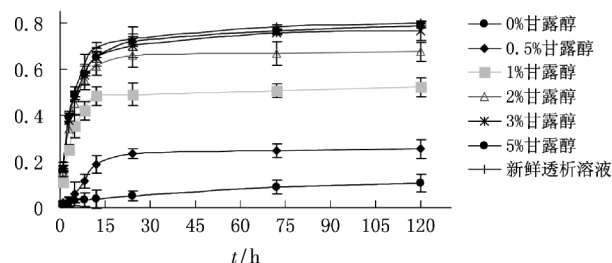


图 3 不同甘露醇含量的紫杉醇/PEG-PBLG(EG-5)纳米胶束冻干粉的释药曲线

Figure 3 The effect of mannitol content on the release rates of paclitaxel from nano-micelles formed by EG-5

甘露醇作为冻干粉针剂中的支架剂, 不同含量的

甘露醇会对冻干成品的释药曲线产生一定的影响。由图 3 可知,不加甘露醇的冻干产品与新鲜透析产生的紫杉醇/PEG-PBLG 纳米胶束溶液的释药曲线相差很大;甘露醇的含量越高,冻干样品释药曲线与新鲜透析产生载药纳米胶束溶液的释药曲线重合越好,并且都具有突释相和缓释相的两相。甘露醇含量在 3 % 以上,冻干样品与新鲜透析产生载药纳米胶束溶液的释药曲线基本相同。因此,紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂的制剂处方中甘露醇含量选择为 3 % 的比例。

2.5 冻干粉针剂对 HepG-2 肝癌细胞的细胞毒性实验

将处于指数生长期的 HepG-2 细胞消化调整细胞密度为每 mL 15000 个,每个试样复种 4 孔,每孔 200 μL 接种于 96 孔板中。阴性对照组(RPMI 1640 培养液组)加入 RPMI 1640 培养液;阳性对照组(紫杉醇注射剂组)加入用 RPMI 1640 培养液稀释的紫杉醇注射剂,配成紫杉醇浓度为 50, 20, 10, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列溶液(内含聚氧乙烯化蓖麻油分别为 10, 4, 2, 1 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$);溶媒对照组(聚氧乙烯化蓖麻油组)加入用 RPMI 1640 培养液稀释的增溶剂溶媒,配成聚氧乙烯化蓖麻油浓度为 10, 4, 2, 1 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列溶液;实验组(紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂组)加入用 RPMI 1640 培养液稀释的紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂样品,配成紫杉醇浓度为 50, 20, 10, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 系列溶液。

5 % CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱培养,24 h 后加入 MTT,用酶标仪测定 570 nm 处吸光度(OD 值)^[7]。根据以下公式计算细胞相对增殖百分率(relative growth rate, RGR),所有数据采用“均数 $\pm$ 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料分析采用 t 检验,结果见表 2。

细胞毒性级别^[9]: $\text{PGR}(\%) \geq 100$, 毒性为 0 级; $75 \leq \text{PGR}(\%) < 100$, 毒性为 1 级; $50 \leq \text{PGR}(\%) < 75$, 毒性为 2 级; $25 \leq \text{PGR}(\%) < 50$, 毒性为 3 级; $1 \leq \text{PGR}(\%) < 25$, 毒性为 4 级; $\text{PGR}(\%) < 1$, 毒性为 5 级。

$\text{RGR} = (\text{试样组 OD 值}) / (\text{阴性对照组 OD 值}) \times 100\%$

结果表明,当所含紫杉醇浓度 $\geq 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,紫杉醇注射剂组、紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂组的 RGR 值大都在 5 % 以下,毒性评分均为 4,表现为细胞毒性明显。这有可能是样液中游离的紫杉醇量达到紫杉醇在水溶液中最高浓度,即饱和浓度。而饱和紫杉醇浓度是高浓度的固定值,因而,表现出对 HepG-2 癌细胞杀灭效果基本一致,且 RGR 数

表 2 各实验组对 HepG-2 肝癌细胞的细胞毒性测试结果 ($n=4$)

Table 2 *In vitro* cytotoxicity of paclitaxel-loaded nano-micelles in comparison with negative controls, positive controls and control groups only containing solvent

组别	紫杉醇浓度 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	聚氧乙烯蓖麻油浓度 $/\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$	OD 值	RGR /%	毒性 级别
阴性对照组	-	-	1.248 ± 0.074	100.0	0
阳性对照组	50	10	0.026 ± 0.072	2.1	4
(紫杉醇注射剂组)	20	4	0.044 ± 0.098	3.5	4
	10	2	0.148 ± 0.118	11.9	4
	5	1	0.326 ± 0.068	26.1	3
溶媒对照组	-	10	0.049 ± 0.082	3.9	4
(聚氧乙烯化蓖麻油组)	-	4	0.054 ± 0.073	4.3	4
	-	2	0.529 ± 0.068	42.4	3
	-	1	0.857 ± 0.091	68.7	2
实验组	50	-	0.053 ± 0.140	4.3	4
	20	-	0.069 ± 0.141	5.5	4
	10	-	0.831 ± 0.137	66.6**	2
	5	-	1.034 ± 0.172	82.9**	1

注:与相应浓度的阳性对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

值很低。

当所含紫杉醇含量 $\leq 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂组因样液中 PEG-PBLG 纳米胶束浓度相对降低,纳米胶束包裹紫杉醇也仅部分释放,不能达到游离紫杉醇的饱和浓度。并且紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂无聚氧乙烯化蓖麻油的细胞毒性,因而,紫杉醇/PEG-PBLG 冻干粉针剂的体外细胞毒性要远低于临床上所用具有增溶剂毒性的紫杉醇注射剂($P < 0.01$)。

3 讨论

采用膜透析法制备纳米胶束无需加入化学分散剂及稳定剂,是一自发过程且制备纳米胶束的效率较高,是一种无污染、耗能低的环保制备方法。膜透析 1 h 后即可测得纳米胶束的粒径,这说明 PEG-PBLG 在水中可迅速自组装形成纳米胶束。而前 2 h 内胶束粒径下降很快,之后粒径下降速度逐渐减慢。这表明胶束内核所含的有机溶剂进入水中导致粒径下降,而胶束内核中有机溶剂越来越少时,纳米胶束的粒径趋向稳定。

不同含量的甘露醇冻干样品释药曲线相差较大,这有可能是水分子冻干升华后,所剩下纳米胶束之间距离不断减少所导致的。与先前的溶液平衡体系完全不一样,冻干产品的固体体系中分子间力发生较大改

变。形成冻干粉末的纳米胶束紧密堆积形成新的固体平衡体系,而甘露醇分子作为冻干支架剂则能起到较好的分散纳米胶束的作用。并且甘露醇含量越大,对冻干产品中纳米胶束起的分散效果就越好。因而,与新鲜透析产生纳米胶束溶液的释药曲线重合度就越高。

在紫杉醇冻干粉针剂对肝癌细胞的体外细胞毒性实验中,溶媒对照组含聚氧乙烯化蓖麻油为 10 和 4 $\mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时毒性评分为 4,这表明增溶剂在较低浓度下就具有较强的细胞毒性。临床所用紫杉醇注射剂因由药物紫杉醇和增溶剂的两部分细胞毒性组成,因而,在不同浓度下均具有重度细胞毒性。本研究表明,抗癌药物紫杉醇被 PEG-PBLG 纳米胶束包埋增加水溶性,并降低紫杉醇的细胞毒性;紫杉醇/PEG-PBLG 纳米胶束冻干粉针剂避免使用可引起人体过敏反应且细胞毒性大的聚氧乙烯化蓖麻油,达到降低原有制剂毒副作用的目的,具有较好的研究开发价值与临床前景。

参考文献:

[1] Weiss RB, Donehower RC, Wiemik PH, et al. Hypersensitivity

reaction from Taxol[J]. Clin Oncol, 1990, 8: 1263-1268.

[2] Hu QY, Gu GZ, Liu ZY, et al. F3 peptide-functionalized PEG-PLA nanoparticles co-administrated with tLyp-1 peptide for anti-glioma drug delivery[J]. Biomaterials, 2013, 34: 1135-1145.

[3] Li S, Su ZG, Sun MJ, et al. An arginine derivative contained nanostructure lipid carriers with pH-sensitive membranolytic capability for lysosomolytic anti-cancer drug delivery [J]. Int J of Pharm, 2012, 436: 248-257.

[4] 冯敏,吴伟荣,潘仕荣. 蔡普生核-壳型共聚物纳米胶束的制备及特性[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(7): 509-512.

[5] 冯敏,潘仕荣,张静夏,等. 两性霉素 B/聚乙二醇-聚谷氨酸苄酯纳米粒的体外细胞摄取研究[J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(4): 321-325.

[6] 李苏,王安训,潘仕荣,等. PEG-PBLG 纳米胶束体外释药及药动学和分布的研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 41(9): 699-702.

[7] 余巧,潘仕荣,杜卓. 紫杉醇自组装核壳型纳米胶束的制备与性能[J]. 药理学杂志, 2008, 43(4): 408-414.

[8] 张国林,吴秋华,潘彤,等. AB 型两亲聚 L-谷氨酸-苄酯-聚乙二醇嵌段共聚物的合成与表征[J]. 高分子学报, 2004, (2): 223-227.

[9] 邵英,路来金,荣莉,等. 聚 L-乳酸/聚 L-乳酸接枝的羟基磷灰石复合材料的生物相容性[J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(1): 57-60.

(编辑:宋威)

胃乃安新制剂的醇沉工艺优化

林传权¹,莫全毅¹,刘佳¹,温鹏¹,陈娟²,李茹柳¹,詹若挺²,陈蔚文^{1,2,3} (1. 广州中医药大学脾胃研究所,广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学中药资源科学与工程研究中心,岭南中药资源教育部重点实验室,广东 广州 510006; 3. 上海市高校中医内科学 E-研究院,上海中医药大学,上海 201203)

摘要:目的 优化胃乃安新制剂的醇沉工艺,为胃乃安制剂二次开发的生产提供参考。方法 以总皂苷、总黄酮、总多糖收率及总固体去除率为综合评分指标,考察醇沉工艺的初始药液浓度、乙醇浓度等工艺参数,并以盐酸乙醇致急性胃溃疡、NaOH 致胃黏膜损伤模型比较胃乃安新制剂供试品与原剂型的药效强弱。结果 综合评分由高至低的初始药液浓度分别为 0.857, 0.429, 1.285 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,综合评分及溃疡抑制率由高至低的乙醇浓度分别为 50 %、70 %、60 %,胃乃安新制剂供试品抗盐酸乙醇致急性胃溃疡与 NaOH 致胃黏膜损伤的药效作用均优于原剂型。结论 采用 0.857 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 药液浓度、50 %醇沉浓度可较好去除杂质、减少服用量、增强药效作用,可为胃乃安新制剂的生产工艺提供科学参考。

关键词: 胃乃安新制剂; 醇沉; 工艺优化

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0514-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.023

收稿日期: 2013-03-21

作者简介: 林传权,男,助理研究员,研究方向: 调理脾胃方药作用机理及物质基础的研究。Email: 88531138@qq.com。通讯作者: 陈蔚文,教授,博士生导师,研究方向: 创新中药研制与开发。Email: piwei@gzucm.edu.cn。

基金项目: 粤港关键领域重点突破招标项目(GDDRC2007ZY002); 上海市教委 E-研究院建设计划项目资助(E03008)。