

# 氢化可的松结肠靶向片包衣处方筛选及其释放机制研究<sup>△</sup>

任亚超\*, 叶莉, 罗敏, 冯雅倩, 葛蕊蕊, 蒋蕾, 于辉, 申志英, 辛萍, 李明慧, 彭海生<sup>#</sup>(哈尔滨医科大学大庆校区药学院, 黑龙江大庆 163319)

中图分类号 R94;R516.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1193-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.14

**摘要** 目的:筛选氢化可的松结肠靶向片的包衣处方,并考察其释放机制。方法:采用星点设计-效应面法优化氢化可的松结肠靶向片的包衣处方。以明胶-壳聚糖包衣(GC)层和聚丙烯酸树脂Eudragit L100包衣(E)层的包衣增质量为自变量,以靶向片在人工胃液、人工小肠液及人工结肠液的累积释放度( $Q_{2h}$ 、 $Q_{4h}$ 、 $Q_{24h}$ )为因变量,分别进行多元线性及非线性拟合。根据绘制效应面选取最佳处方,并通过数学原理和相关模型探讨其释放机制。结果:GC层及E层包衣增质量最佳值分别为4%和20%;制备的3批氢化可的松结肠靶向片的平均 $Q_{2h}$ 、 $Q_{4h}$ 、 $Q_{24h}$ 分别为0.16%、4.7%、93.35%;其释放符合一级动力学模型( $r=0.9845$ )。结论:根据筛选的包衣处方制备的氢化可的松结肠靶向片的体外释放符合缓释制剂要求。

**关键词** 氢化可的松;结肠靶向片;星点设计;效应面法;释放机制

## Selection of Coating Formulation and Release Mechanism of Hydrocortisone Colon-targeted Tablets

REN Ya-chao, YE Li, LUO Min, FENG Ya-qian, GE Xin-ci, JIANG Lei, YU Hui, SHEN Zhi-ying, XIN Ping, LI Ming-hui, PENG Hai-sheng (College of Pharmacy, Daqing Campus of Harbin Medical University, Heilongjiang Daqing 163319, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To select the coating formulation of Hydrocortisone colon-targeted tablets, and to investigate the release mechanism of the tablet. METHODS: The coating formulation of Hydrocortisone colon-targeted tablets was optimized by central composite design and response surface method. Using coating weight gain of gelatin-chitosan coating (GC) layer and polyacrylic resin Eudragit L100 coating (E) layer as independent variable, the accumulative releases rate of the tablet in the artificial gastric juice, artificial intestinal juice and colonic juice ( $Q_{2h}$ ,  $Q_{4h}$ ,  $Q_{24h}$ ) as dependent variables, multi-linear and non-linear models were used to estimate the relationship between the dependent and independent variables, and the optimal formulations were selected according to response surface. And the release mechanism was investigated by the mathematics principle and relative model. RESULTS: The optimal coating weight gain of GC layer and E layer were 4% and 20%, respectively. Average  $Q_{2h}$ ,  $Q_{4h}$  and  $Q_{24h}$  of 3 batches of the tablet were 0.16%, 4.7% and 93.35%. The release profile of optimal formulation fitted to the first-order kinetic model ( $r=0.9845$ ). CONCLUSIONS: The *in vitro* drug release of the tablet prepared by selected coating formulation conforms to the requirements of the sustained-release formulation.

**KEYWORDS** Hydrocortisone; Colon-targeted tablets; Central composite design; Response surface methodology; Release mechanism

炎症性肠病是一种慢性疾病,病程长,易复发,对患者的工作质量和生活质量均有较大影响,其发病人数在我国呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。应用皮质类固醇治疗炎症性肠病已近40年,至今其仍为治疗炎症性肠病的主要药物之一。其中,氢化可的松应用广泛,但其现有制剂主要为口服剂型和栓剂。普通片剂或胶囊口服后,生物利用率低,治疗效果不理想;灌肠法或直肠栓剂给药个体差异较大,药物在结肠内分布不均匀,仅限于到达直肠和乙状结肠,达不到横结肠和升结肠等位置,且使用不便。因此,研究治疗溃疡性结肠炎疗效确切、能够在结肠段定位释药的新型给药系统具有重要的临床治疗意义和广阔的市场前景。薄膜包衣技术具有操作简单、可控性强、能耗低

等优点,因而在固体制剂领域等应用广泛,其中包衣处方的增质量是影响包衣产品质量的关键因素之一。笔者采用薄膜包衣技术研究了一种可直接到达病变部位,且能降低用药剂量、减小药物全身毒副作用、提高患者生活质量的菌群触发型结肠定位给药制剂——氢化可的松结肠靶向片,现将其包衣处方的筛选及释放机制介绍如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

RCZ-5A 智能溶出仪(天津大学精密仪器厂);WFZ UV-2000 紫外分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司);DP 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);HJ-4 磁力加热搅拌器(江苏金坛市荣华仪器制造有限公司);BY300A 型小型包衣机(上海黄海药检仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

氢化可的松原料药(天津市津津药业有限公司,批号:

<sup>△</sup>基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No. 12511321)

\*讲师,博士研究生。研究方向:靶向制剂。电话:0459-8153631。

E-mail: yachaoren@163.com

<sup>#</sup>通信作者:副教授,博士。研究方向:靶向制剂。电话:0459-8153631。E-mail: 523474074@qq.com

72561,纯度:100%);微晶纤维素(MCC,湖州展望药业有限公司,批号:20100941,药用辅料);乳糖、明胶(北京奥博星生物技术有限责任公司,批号:20050815、20061016,生化试剂);壳聚糖(山东济南海得贝海洋生物有限公司,食品级,脱乙酰度:>95%);柠檬酸三乙酯(日本Johnson Matthey公司);丙烯酸树脂L100(德国Evonik公司);胃蛋白酶、胰酶、果胶酶(北京科奥科技有限公司,活性均大于30 000 u/g);其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 片芯的制备

将处方量的药物、乳糖、MCC及内加的交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)混合均匀,加适量的3%聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP K30)水溶液制软材,过16目筛制湿颗粒,于55℃干燥6h,过20目筛整粒,加入外加的PVPP和硬脂酸镁混合均匀,八号浅凹冲压片。每片质量200 mg,硬度约为4.6 kg/cm<sup>2</sup>。

### 2.2 氢化可的松结肠靶向片的制备

2.2.1 隔离层包衣。取适量的羟丙基甲基纤维素(HPMC)溶于80%乙醇中,制备成2%的包衣液。将片芯置于包衣锅内预热,待片床温度约为35℃时,进行喷雾包衣,至包衣增质量达到预定标准时,35℃固化30 min。经考察隔离层的增质量对释放度无影响,确定隔离层的增质量为2%。

2.2.2 明胶-壳聚糖包衣(GC)层包衣。称取一定量的壳聚糖溶于2%醋酸溶液中,另称取一定量的明胶溶于纯水中,然后将两溶液混合均匀,加入柠檬酸三乙酯(壳聚糖及明胶量的20%)及适量滑石粉,制备成1.5%的包衣液。将已包隔离层的包衣片置于包衣锅内,吹入热风,待片床温度为18~20℃时进行喷雾包衣,至包衣增质量达到预定标准。

2.2.3 丙烯酸树脂L100包衣(E)层包衣。分别将丙烯酸树脂L100溶于约适量乙醇中,另取聚乙二醇6000加热溶于水,倒入上述乙醇溶液中,将适量滑石粉倒入上述溶液中,用高剪切匀浆机匀化5~10 min。将已包隔离层的包衣片置于包衣锅内,吹入热风,待片床温度为30℃时进行喷雾包衣,至包衣增质量达到预定标准。

### 2.3 释放度的测定

2.3.1 体外释放介质的制备。(1)人工胃液(SGF):取稀盐酸16.4 ml,加水约800 ml,再加入胃蛋白酶312 g,摇匀后,加水稀释至1 000 ml,即得。(2)人工小肠液(SIF):取磷酸二氢钾1.36 g,加水500 ml使溶解;另取胰酶10 g,加水适量溶解。将两溶液混合后,用0.1 mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH至7.4,加水稀释至1 000 ml,即得。(3)人工结肠液(SCF):取磷酸二氢钾6.8 g,加水500 ml使溶解;另取果胶酶适量,加水适量溶解。将两溶液混合后,用0.1 mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH至6.8,加水稀释至1 000 ml,即得。

2.3.2 测定方法。参照文献<sup>[2]</sup>选用紫外分光光度法作为氢化可的松的体外分析方法。精密称取氢化可的松适量,分别用SGF、SIF、SCF释放介质配制适当浓度的溶液,在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描,氢化可的松在240 nm波长处有最大吸收,各辅料在检测波长处均无吸收。以吸光度(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标进行线性回归分析。3种不同释放介质中氢化可的松均在0.25~10 μg/ml质量浓度范围内与吸光度线性关系良好,标准曲线分别为:SGF中 $y=0.042 2x-0.006 2$ ( $r=0.999 9$ );SIF中 $y=0.042 4x+0.006 6$ ( $r=0.999 9$ );SCF中 $y=0.033 4x+0.022 9$ ( $r=0.999 9$ )。

参考文献<sup>[3]</sup>,以2010年版《中国药典》(二部)溶出度试验一法为基础,模拟胃肠道部位的pH、特异性生物酶、蠕动和转运时间等生理环境,应用3步释放度试验法进行体外释放度试验,试验条件见表1。

表1 释放度试验条件

释放条件	SGF	SIF	SCF
时间, h	2	4	24
转速, r/min	20	20	5
温度, °C	37	37	37

样品置于恒温后的释放介质,调整转速至规定数值后,开始计时。依次按规定条件进行SGF、SIF、SCF介质中的模拟释药试验,定时取样1 ml(同时补入同温、同体积释放介质),0.45 μm微孔滤膜过滤后,紫外分光光度法测定释药量,并计算累积释放度。

### 2.4 包衣处方优化

2.4.1 试验设计。根据预试验结果,通过星点设计对GC层包衣增质量百分比( $X_1$ )及E层包衣增质量百分比( $X_2$ )进行优化,其范围: $X_1$ 为3%~9%, $X_2$ 为85%~25%。根据星点设计的原理,各因素设置5水平,可用代码值 $\pm\alpha$ 、 $\pm 1$ 、0表示。对于2因素的星点设计 $\alpha=1.414$ ,以靶向片在SGF、SIF、SCF的累积释放度( $Q_{2h}$ 、 $Q_{4h}$ 、 $Q_{24h}$ )作为考察指标。采用试验设计软件Design of Expert安排试验,并对结果进行分析。因素及水平见表2;试验设计与结果见表3。

表2 因素及水平

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
GC层包衣增质量百分比( $X_1$ ), %	3	4	6	8	9
E层包衣增质量百分比( $X_2$ ), %	8	10	15	20	25

表3 试验设计与结果

编号	$X_1$ , %	$X_2$ , %	$Q_{2h}$ , %	$Q_{4h}$ , %	$Q_{24h}$ , %	总评归一值(OD)
1	9	15	12.31	38.19	58.59	0
2	6	15	6.55	6.67	86.73	0.74
3	8	20	5.48	30.86	63.55	0.27
4	3	8	3.88	12.29	83.11	0.75
5	6	25	5.27	5.50	87.17	0.81
6	8	10	1.91	13.78	84.13	0.80
7	3	15	0.55	9.96	88.35	0.92
8	4	20	0.15	8.90	90.15	0.96
9	6	8	1.14	10.38	87.78	0.90

2.4.2 数据处理。由于指标较多,对某一指标有利的条件可能对其他指标不利,各效应间须达成妥协,使所有指标综合为一个值,以反映总体效应结果,这种方法为“归一化”法<sup>[4]</sup>。根据每个指标优选的条件,将每个指标均标准化为0~1的归一值,各指标归一值求算几何平均数,得总评归一值(Overall desirability, OD), OD为 $(d_1 \cdot d_2 \cdots d_k)^{1/k}$ ,  $k$ 为指标数<sup>[5]</sup>。OD结果见表3。

2.4.3 模型拟合。以OD为因变量,用SPSS 11.5统计软件分别将各因素(自变量)对OD进行多元线性回归( $OD=b_0+b_1X_1+b_2X_2$ )和多元非线性回归拟合( $OD=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1^2+b_4X_2^2+b_5X_1X_2$ ),并以拟合优度( $r^2$ )和置信度( $P$ )作为模型判定标准,得拟合方程。采用多元线性模型对各影响因素和指标进行回归

计算,其方程为  $OD = -0.105X_1 - 0.003X_2 + 1.351$  [ $r^2 = 0.514$ ,  $P = 0.115$  ( $> 0.05$ )]. 采用二次多项式对各影响因素和指标进行数学模型拟合,方程为  $OD = -0.29X_1^2 + 0.002X_2^2 + 0.456X_1 + 0.014X_2 - 0.016X_1X_2 - 0.223$  [ $r^2 = 0.947$ ,  $P = 0.039$  ( $< 0.05$ )]. 结果发现,多元线性模型未通过检验,复相关系数较低,拟合度不佳,预测性较差,因此不宜用线性模型进行优化分析。而多元非线性模型通过检验 ( $P < 0.05$ ),具有统计学意义,  $r^2 = 0.947$ ,方程优化后  $r$  降幅很小,表明该优化模型有较大可信度。

2.4.4 效应面优化。选择优化后的方程为模型,应用 Origin 6.0 软件,以 OD 为纵坐标、 $X_1$  和  $X_2$  为横坐标,绘制三维因变量效应面 (Response surface) 图。根据效应面综合评价,选取较佳处方为  $X_1 = 4\%$ ,  $X_2 = 20\%$ 。OD 对  $X_1$  和  $X_2$  的预测效应面图见图 1。

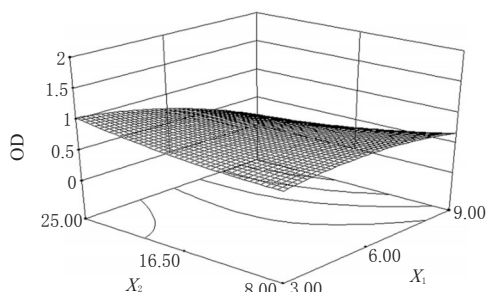


图 1 OD 对  $X_1$  和  $X_2$  的预测效应面图

Fig 1 Predicted response surface of OD as a function of  $X_1$  and  $X_2$  variable

### 2.5 最佳包衣处方验证

依据效应面优化法获得的最佳包衣处方制备氢化可的松结肠靶向片 3 批,其在 SGF ( $Q_{2h}$ )、SIF ( $Q_{4h}$ ) 和 SCF ( $Q_{24h}$ ) 的平均累积释放度分别为 0.16%、4.7%、93.35%,符合《中国药典》对肠溶制剂的要求。

### 2.6 释药机制考察

取按最优包衣处方制备的氢化可的松结肠靶向片,依次按规定条件进行胃、小肠和结肠模拟释药后,将在 SCF 中的体外释放数据进行零级动力学、一级动力学、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程拟合,结果见表 4。

表 4 释放机制方程拟合结果

Tab 4 Fitting results of the release mechanism equation		
模型	方程拟合结果	$r$
零级方程	$Q = 0.0396t + 0.0937$	0.9249
一级方程	$\ln(100 - Q) = -0.0939t + 0.0069$	0.9845
Higuchi 方程	$Q = 21.775t^{1/2} - 12.592$	0.9621
Ritger-Peppas 方程	$\ln Q = 0.725 \ln t + 2.26$	0.9523

拟合结果表明,氢化可的松结肠靶向片的释放最符合一级动力学模型 ( $r = 0.9845$ ),说明靶向包衣片的释药机制主要是以膜控为主的扩散作用。其次 Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程拟合效果也较好。Ritger-Peppas 模型是将药物释放的扩散与溶出相加而得出的一个简单的半经验指数方程<sup>[6-7]</sup>,其方程为  $\ln Q = n \ln t + k$ ,方程中的  $n$  为释放参数,是 Ritger-Peppas 方程中表示释放机制的特征参数,其值与系统的几何形状、粒度分布等因素有关系。当  $n \leq 0.43$  时,药物的释放机制为 Fick 扩散;当  $0.43 < n < 0.85$  时,药物释放机制为 non-Fick 扩散,即药物扩散和骨架溶蚀协同作用;当  $n > 0.85$  时,药物释放机制为骨架溶蚀作用。由表 4 中拟合结果可知,  $n = 0.7251$ ,在 0.43~

0.85 之间,因此氢化可的松的释药机制为 non-Fick 扩散,即药物扩散和骨架溶蚀共同作用的结果。

## 3 讨论

氢化可的松属于甾体类抗炎药,是治疗炎症性结肠病的常用药物之一,但其传统的给药方式存在诸多不足。氢化可的松口服后通过小肠吸收入全身循环,分布到结肠部位的药量很少,必须通过加大口服剂量的办法提高结肠局部的药物浓度。但剂量加大,血药浓度随之增加,反而会引起一系列的类型固醇全身性毒副作用,长期服用会引起肾上腺皮质功能不全和糖皮质激素样作用,因此患者难以坚持长期治疗。氢化可的松结肠靶向片既能克服一般口服片剂不良反应大的缺点,又可避免栓剂给药不方便的缺点。

结肠靶向给药现有 pH 依赖型、时滞型、压力控制型和菌群触发型四种释药系统。对于 pH 依赖型释药系统,因小肠和结肠的 pH 环境相似,降低了 pH 依赖型释药系统结肠定位的准确性,导致药物在小肠部分释放。对于时滞型释药系统,虽然药物在小肠内的转运时间相对恒定 (3~5 h),但是在胃内的滞留时间受个体差异和胃内容物的影响,导致一些受试者的药物在小肠就开始释放,而在另一些受试者的药物经过横结肠时仍完好无损,因此时滞型释药系统也非理想方案。压力控制型释药系统不仅依赖于胶囊的大小、包衣的厚度和较高的制药技术,而且依赖于人体结肠内压力,在人体正常的 24 h 昼夜节律下,结肠内压力受各种生理条件因素影响变化很大,导致药物释放个体差异较大,不能确保药物在预期内释放,故也有一定的弊端。而菌群触发型释药系统是基于结肠中细菌能产生大量酶系统进行释药的系统,因结肠中寄生有大量细菌,其内容物含细菌  $10^9 \sim 10^{12}$  个/g,菌种超过 400 种,主要有厌氧菌如拟杆菌属、乳杆菌和梭杆菌,这些细菌能分解饮食中未消化的多聚糖等,分泌多种酶参与水解、脱氨基和脱羧等代谢反应,因此菌群触发型释药系统能很好地避免上述释药系统的不确定性。许多高分子材料在结肠被这些酶所降解,而这些高分子材料作为药物载体在胃、小肠缺乏相应的酶而使得药物在胃和小肠中不释放。与 pH 依赖型、时滞型等其他结肠靶向释药系统相比,菌群触发型释药系统受饮食、疾病、个体差异等影响较小,具有特异性好、定位准确、稳定等优点。

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。但采用正交设计、均匀设计等方法时,由于不宜采用线性和非线性方程拟合试验结果与影响因素之间的关系,因此很难得出较佳的处方和制备工艺。近年来,国外常用集数学和统计学方法于一体的效应面优化法进行优化<sup>[8]</sup>,试验设计采用星点设计<sup>[9]</sup>,可形成的试验次数较少,并可进行线性或非线性拟合。本研究即采用了星点设计-效应面法优化氢化可的松结肠靶向片的包衣处方。

本试验通过星点设计-效应面法设计安排试验并对结果进行拟合分析,以多指标的总评归一值为因变量,以较少的试验次数,得到最佳包衣处方。获得的最佳包衣处方制备的氢化可的松结肠靶向片释放符合一级动力学模型,体外释放度符合缓释剂要求,可得到理想释药行为的菌群触发型氢化可的松结肠靶向片。

## 参考文献

- [1] Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21 (12): 1772.

# 盐酸普萘洛尔凝胶的制备及其含量测定

张杰<sup>1,2\*</sup>, 王慧<sup>1,2</sup>, 潘娟<sup>3</sup>, 鲁建云<sup>2#</sup>, 张毕奎<sup>1,4</sup>, 廖海强<sup>2</sup>, 粟群芳<sup>2</sup>(1.中南大学药学院,长沙 410013;2.中南大学湘雅三医院,长沙 410013;3.浏阳市妇幼保健院,长沙 410300;4.中南大学湘雅二医院,长沙 410011)

中图分类号 R972;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1196-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.15

**摘要** 目的:制备盐酸普萘洛尔凝胶并测定主药的含量。方法:以羧甲基纤维素钠为凝胶基质、盐酸普萘洛尔为主药制备盐酸普萘洛尔凝胶;采用紫外分光光度法于292 nm波长处测定凝胶中盐酸普萘洛尔的含量;以离心试验和留样观察试验进行初步稳定性考察。结果:制备的凝胶均匀细腻,黏附性、涂展性良好,各项检查符合《中国药典》相关规定。盐酸普萘洛尔检测质量浓度线性范围为1.35~45.00 μg/ml( $r=0.9994$ ),低、中、高质量浓度平均回收率为97.08%、104.3%、102.7%(RSD=0.72%、0.36%、0.53%, $n=3$ )。3批样品含量为100.8%~103.3%。离心试验中样品外观未见分层;留样观察试验中样品室温放置6个月时主药含量下降,但4℃冷藏条件下样品稳定。结论:该制备工艺简单、稳定,含量测定方法准确、可靠、简单、快速;样品宜冷藏,有效期暂定为6个月。

**关键词** 盐酸普萘洛尔凝胶;紫外分光光度法;制备;含量测定

## Preparation and Content Determination of Propranolol Hydrochloride Gel

ZHANG Jie<sup>1,2</sup>, WANG Hui<sup>1,2</sup>, PAN Juan<sup>3</sup>, LU Jian-yun<sup>2</sup>, ZHANG Bi-kui<sup>1,4</sup>, LIAO Hai-qiang<sup>2</sup>, SU Qun-fang<sup>2</sup>(1. School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China; 2. The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Liuyang Maternal and Child Care Service Centre, Changsha 410300, China; 4. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Propranolol hydrochloride gel and to establish the method for the content determination of main component. METHODS: Propranolol hydrochloride gel was prepared with carboxymethylcellulose sodium as matrix and propranolol hydrochloride as main component. The content of propranolol hydrochloride was determined by UV spectrophotometry at 292 nm. The centrifugation test and sample observation test were also carried out for primary stability study. RESULTS: The propranolol hydrochloride gel was well-proportioned and of good viscosity and easy to spread. All tests were in line with the regulations of *Chinese Pharmacopeia*. The linear range of propranolol hydrochloride was 1.35-45.00 μg/ml ( $r=0.9994$ ). Average recoveries were 97.08% (RSD=0.72%), 104.3% (RSD=0.36%) and 102.7% (RSD=0.53%) at low, medium and high concentrations ( $n=3$ ). The contents of 3 batches of samples were 100.8%-103.3%. In centrifugation test, no stratification was observed in appearance of samples. The content of main component decreased after keeping for 6 months under room temperature in sample observation test but stable under 4℃. CONCLUSIONS: The technology is simple and stable. The method for content determination is accurate, reliable, rapid and simple. The sample should be kept in cold storage, the period of validity is temporarily set at 6 months.

**KEYWORDS** Propranolol hydrochloride gel; UV spectrophotometry; Preparation; Content determination

- [2] 任永辉,李延春,刘世娟,等.氢化可的松片含量测定方法的研究[J].黑龙江医药,2010,23(1):12.
- [3] 刘辉,潘卫三,聂淑芳,等.布地奈德结肠定位片的体外释放度实验方法及其释药机制研究[J].药学学报,2008,43(11):1147.
- [4] Wu W, Cui GH, Lu B. Optimization of multiple variables: application of central composite design and overall desirability[J]. *Chin Pharm J*, 2000, 35(8):530.
- [5] Hassan EE, Parish RC, James MG. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anti-

cancer agent, oxantrazole[J]. *Pharm Res*, 1992, 9(3):390.

- [6] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in form of slabs, sphere, cylinders or discs[J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1):23.
- [7] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swelling devices[J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1):37.
- [8] Attiyi D, Wehrle P, Ubrich N, et al. Formulation of insulin-loaded polymeric nanoparticles using response surface methodology[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(2):179.
- [9] 何军,奉建芳,庞家忠,等.星点设计-效应面法优化水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备[J].中国医药工业杂志,2005,36(1):18.

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-11-04)

\* 副教授,博士。研究方向:天然药物活性成分提取分离及新制剂研究。电话:0731-88618125。E-mail:zhangjie68@126.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:血管增生类疾病治疗及其机制研究。电话:0731-88618936。E-mail:xiaoyunlu3@aliyun.com