

· 药物代谢 ·

均匀设计-效应面法优化萆薢分清直肠凝胶剂 处方及其药代动力学考察

叶颖俊, 徐子金*, 陈慧, 刘建明, 邱模昌
(江西医学高等专科学校 药理学系, 江西 上饶 334000)

[摘要] **目的:**采用均匀设计-效应面法优化萆薢分清直肠凝胶剂的处方,对比该复方口服和直肠给药后在家兔体内的药动学过程,为该复方的现代制剂开发提供参考。**方法:**以外观、均匀度、黏稠度及pH为综合考察指标,以卡波姆940用量、丙三醇与丙二醇的用量比和NaOH用量为考察因素,采用均匀设计-效应面法优化萆薢分清直肠凝胶剂的处方。采用HPLC检测口服和直肠给药后血浆中甘草次酸的浓度,以3P97软件计算药动学参数,评价口服和直肠给药后的体内药动学过程。**结果:**最优处方为1.5%卡波姆940,8%丙三醇,2%丙二醇,1%NaOH,0.03%尼泊金乙酯。直肠给药的药动学参数为药峰浓度(C_{max})(35.1447 ± 5.2724) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,达峰时间(T_{max})(27.1146 ± 13.3587) min,药时曲线下面积(AUC_{0-6h})(5125.4685 ± 368.7459) $\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ 。**结论:**均匀设计-效应面法适用于萆薢分清直肠凝胶剂的处方优化,建立的数学模型具有较好的预测性,所得凝胶外观细腻、黏度适宜。萆薢分清直肠凝胶剂直肠给药后主要成分在体内吸收迅速、生物利用度较高。

[关键词] 萆薢分清饮;凝胶剂;卡波姆;直肠给药;药动学;甘草次酸;甲基睾丸素

[中图分类号] R283.6;R969.1;R284.1;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0067-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100067

Optimization of Formula of Bixie Fenqing Rectal Gel by Uniform Design-response Surface Methodology and Investigation of Its Pharmacokinetics

YE Ying-jun, XU Zi-jin*, CHEN Hui, LIU Jian-ming, QIU Mo-chang
(Department of Pharmacy, Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formula of Bixie Fenqing rectal gel and compare its pharmacokinetics after oral and rectal administration in rabbits. **Method:** Taking appearance, uniformity, viscosity and pH value as indexes, the amount of carbomer 940, dosage ratio of glycerol and propylene glycol, the amount of NaOH were independent variables, uniform design-response surface methodology was adopted to optimize formulation of the rectal gel. Concentration of glycyrrhetic acid in the plasma was detected by HPLC after oral and rectal administration, 3P97 software was employed to calculate the pharmacokinetic parameters and evaluate the pharmacokinetic behavior. **Result:** The best formula was as following: 1.5% of carbomer 940, 8% of glycerol and 2% of propylene glycol, 1% of NaOH, 0.03% of ethyl p-hydroxybenzoate. The main pharmacokinetic parameters after rectal administration were as follows: C_{max} of (35.1447 ± 5.2724) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, T_{max} of (27.1146 ± 13.3587) min, AUC_{0-6h} of (5125.4685 ± 368.7459) $\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$. **Conclusion:** This established mathematical model has good prediction, the appearance of Bixie Fenqing rectal gel is exquisite, its viscosity is suitable, its main components are absorbed rapidly with high bioavailability.

[收稿日期] 20161208(017)

[基金项目] 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ151340)

[第一作者] 叶颖俊, 硕士, 副教授, 从事生化药理及生物药剂学的研究, Tel:13517036336, E-mail:495266114@qq.com

[通讯作者] * 徐子金, 硕士, 讲师, 从事药物新剂型与新型给药系统的研究, Tel:13879319782, E-mail:cezyxzj@163.com

[Key words] Bixie Fenqing Yin; gel; carbomer; rectal administration; pharmacokinetics; glycyrrhetic acid; methyltestosterone

萆薢分清直肠凝胶来源于古方萆薢分清饮,该古方最早出自《杨氏家藏方》,后世医家在《济生方》,《世医得效方》,《丹溪心法》等医学古籍中均有记载,是中医临床常用方剂之一^[1]。方中川萆薢为君药,善于利湿、分清化浊,是治白浊之要药。益智仁温肾阳、缩小便,为臣药。乌药温肾祛寒,暖膀胱以助气化;石菖蒲芳香化浊,分利小便,共为佐药。《中国药典》2015 年版收录的成方制剂——萆薢分清丸在古方的基础上,以粉萆薢替代川萆薢,加甘草调和诸药,主治肾不化气、清浊不分所致的白浊、小便频数^[2]。临床上此方常用于治疗慢性前列腺炎、精液不液化、痛风性关节炎、尿路感染等疾病^[3-7]。采用直肠给药治疗慢性前列腺炎具有一定的临床优势,目前临床多以栓剂给药,但存在异物感较强、保留性较差等问题。直肠凝胶剂是近年得到关注和快速发展的一种新剂型,在皮肤、黏膜给药剂型中显示的优势正逐步被人们所认识。直肠凝胶剂为水溶性制剂,无油腻感、细腻滑爽,能与直肠黏膜发生生物粘合,提高药物的直肠吸收,药物经直肠给药后不仅避免了口服给药存在的胃肠道内的酶、酸等首过作用,而且可迅速到达病灶组织,发挥疗效^[8]。本实验采用均匀设计-效应面法优化萆薢分清直肠凝胶剂的处方,并对其家兔体内药代动力学过程进行研究,为该制剂的后续研发提供参考。

1 材料

1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),AL204 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],TDL80-2B 型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂),SZ-1 型快速混匀器(江苏金坛江南仪器厂),PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂)。甘草次酸、甲基睾酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110723-201413, 100172-201404),萆薢分清提取液(自制,相对密度 1.016,批号 20160302),粉萆薢、益智仁、乌药等药材饮片均购自上饶市中医院药房,经江西医学高等专科学校生药教研室汪亮副教授鉴定,均符合《中国药典》2015 年版的相关规定,萆薢分清丸(吉林紫鑫药业股份有限公司,批号 151103),卡波姆 940(CP940,北京奥利化学试剂有限公司),所用辅料均为药用级,乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

健康雄性新西兰兔,由南昌龙平兔业有限公司

提供,体重 1.5 ~ 2.5 kg,合格证号 SCXK(赣)2009-0001,符合中国实验动物福利伦理审查指南。

2 方法与结果

2.1 凝胶基质及附加剂种类的筛选 一般来说,凝胶剂要求外觀光滑、透明细腻,稠度、黏度适宜,性质稳定并具有良好释药性能等^[1]。卡波姆制备的凝胶剂具有外观透明、细腻,展开后容易涂布,附着力强,滞留时间长,易涂展,适合皮肤局部外用和腔道给药^[9],故选择 CP940 为凝胶基质。对大多数药物来说,黏膜是一道难以透过的屏障,因此在研究经皮给药制剂时常采用添加氮酮、亚油酸、丙二醇等透皮促进剂来增加药物的穿透性和提高药物在皮肤的透皮速率^[10],本实验选择丙二醇作为促透剂。常用的保湿剂为丙三醇和丙二醇,研究表明单独使用丙三醇或丙二醇时保湿效果不太理想,但联合使用丙二醇和丙三醇时,可制备出稳定透明的凝胶,同时,二者均兼有保湿作用^[11],故选择丙三醇与丙二醇联合使用,既有保湿作用,同时丙二醇还具有促透剂的作用。卡波姆在水中分散,分散液形成 pH 3 的酸性胶体溶液,故需加碱性试剂使之成为透明、稠厚的凝胶^[8]。较为常用的是 NaOH 和三乙醇胺,由于三乙醇胺具有较大的刺激性,不适于长期的黏膜给药,故选择 NaOH 为 pH 调节剂。直肠可耐受的 pH 3 ~ 10, pH 对凝胶剂的黏度有较大的影响^[12]。综合考虑凝胶黏度和直肠的因素,将 pH 选择 6.5 ± 1.0 。

2.2 处方优选 选用对凝胶成型有主要影响的 CP940,丙三醇-丙二醇和 NaOH 用量为考察因素。由于本试验设计有三因素六水平,为了保证结果的准确性和预测性,采用拟水平法^[13]。分别以外观颜色、均匀度、黏稠度及 pH 为考察指标,各项分别评分后计算综合评分。外观颜色(S_1)评分标准为观察凝胶外观颜色,以表面光滑,呈亮褐色为最优,即 25 分,其余依次递减。均匀度(S_2)评分标准为在玻璃板上将凝胶涂约 2 mm 厚薄层,应无单独颗粒存在,于显微镜下观察胶体滴,以其大小均匀程度、粒度圆整程度为指标评分,以无颗粒、大小均匀、粒度圆整为满分,即 25 分,其余依次递减。黏稠度(S_3)评分标准为将凝胶滴在带有刻度的光滑玻璃斜面上(45 度),观察凝胶在 1 min 内的流动距离,根据凝胶在 1 min 内的流动距离将稠度分成黏稠、较黏稠、较稀、稀 4 个级别。以最佳黏稠 25 分为满分,其余

依次递减。pH(S₄)评分标准为取凝胶 1.0 g,置 10 mL 烧杯中,加少量水,搅拌后转移至 10 mL 量瓶中,加适量水,超声 20 min,离心(4 000 r·min⁻¹, 15 min)后滤过,取滤液测定 pH,以 pH 6.5 为满分 25 分,其余依次递减。具体评分标准见表 1。取处方量丙三醇和丙二醇,加入处方量尼泊金乙酯使其溶解,加入适量药液,搅拌均匀,缓缓加入处方量 CP940,静置 12 h,使 CP940 完全溶胀,加入剩余药液,静置 12 h,100 r·min⁻¹ 搅拌 1 h,得澄清溶液,缓慢滴加处方量 NaOH 溶液,边加边搅拌至形成凝胶,得萆薢分清直肠凝胶。采用 U₁₂(12¹⁰)均匀设计表安排试验^[13],试验安排及结果见表 2。

采用 SPSS 17.0 软件多元线性模型对各影响因素和综合评分进行回归,得回归方程 $Y = -31.34 + 36.34X_1 + 3.94X_2 + 11.50X_3$ ($r = 0.8703, P < 0.05$),采用二次多项式对各影响因素和综合评分进行数学模型拟合,得方程 $Y = -321.72 + 293.19$

$X_1 + 94.80X_2 - 19.99X_3 - 51.52X_1^2 - 5.83X_2^2 + 19.38X_3^2 - 27.38X_1X_2 - 7.60X_1X_3 - 2.98X_2X_3$ ($r = 0.9977, P < 0.05$),说明二次多项式方程拟合结果优于多元线性方程,二次多项式方程相关系数显著性分析见表 3。结果发现 CP940 用量对综合评分具有显著性影响,因素 X_1 和 X_2 的交互作用对综合评分的影响也较大,即 CP940 用量和丙二醇-丙三醇用量比对萆薢分清直肠凝胶的综合评分有较大影响。采用 Origin8.0 软件绘制 CP940 用量,丙二醇用量和综合评分之间的效应面和等高线,见图 1。

由图 1 可知,随着 CP940 的用量逐渐增加,综合评分显著增加,而随丙二醇用量从 0 增加至 10%,凝胶剂的综合评分先增加后减小。当 CP940 用量 > 1.0%,丙二醇用量在 2% ~ 6% 时,综合评分 > 80,表明在此条件下,凝胶剂的外观颜色、均匀度、黏稠度及 pH 均符合要求。选取综合评分 > 80 的处方,对模型进行验证,结果表明采用二次多项

表 1 萆薢分清直肠凝胶处方筛选的指标评分

Table 1 Score of prescription screening index of Bixie Fenqing rectal gel

分值	外观颜色	均匀度	黏稠度	pH
20 ~ 25	表面光滑、有光泽、亮褐色	凝胶无颗粒、胶体显微观察大小均匀、粒度圆整	较黏稠,流动性适中	6.5 ± 0.5
10 ~ 19	表面平整,褐色	凝胶稍有颗粒、胶体显微观察大小较均匀、粒度较圆整	黏稠,流动性较差	7.5 ± 0.5, 5.5 ± 0.5
3 ~ 9	表面不平整,无色泽,褐色	凝胶有颗粒、胶体显微观察大小较不均匀、粒度较不圆整	较稀,流动性过强	8.5 ± 0.5, 4.5 ± 0.5
0 ~ 2	表面粗糙,无光泽,有杂色	凝胶有颗粒、胶体显微观察大小不均匀、粒度不圆整	稀,完全流动状态	< 4, > 9

表 2 萆薢分清直肠凝胶处方优选的均匀试验分析

Table 2 Uniform test analysis for prescription of Bixie Fenqing rectal gel

No.	X ₁ CP940 用量/%	X ₂ 丙三醇-丙二醇	X ₃ NaOH 用量/%	外观颜色	均匀度	黏稠度	pH	综合评分
1	0.2	4:6	2.0	2	2	2	2	8
2	0.2	10:0	1.6	2	2	2	6	12
3	0.4	4:6	0.8	2	2	3	7	14
4	0.4	10:0	0.4	4	7	4	12	27
5	0.8	2:8	2.4	15	9	9	7	40
6	0.8	8:2	1.6	19	16	11	15	61
7	1.2	2:8	1.2	7	12	12	11	42
8	1.2	8:2	0.4	21	14	9	14	58
9	1.6	0:10	2.4	16	8	12	12	48
10	1.6	6:4	2.0	23	22	23	21	89
11	2.0	0:10	1.2	11	8	15	11	45
12	2.0	6:4	0.8	20	15	15	10	60

表 3 二次多项式回归方程相关系数显著性分析

Table 3 Significance analysis for correlation coefficient of quadratic polynomial regression

方差来源	偏回归系数	标准误差	t 检验	P
X_1	293.187 5	64.670 1	4.533 6	0.045
X_2	94.800 3	26.711 3	3.549 1	0.071
X_3	19.993 3	-0.597 8	-0.562 3	0.631
X_1^2	-51.518 5	-3.194 2	-5.828 1	0.028
X_2^2	-5.825 9	-9.073 7	-3.611 7	0.069
X_3^2	19.377 8	1.657 2	1.865 3	0.203
X_1X_2	-27.377 3	8.121 1	-3.371 1	0.078
X_1X_3	-7.603 3	6.015 4	-1.264 0	0.334
X_2X_3	-2.980 7	2.295 1	-1.298 7	0.324

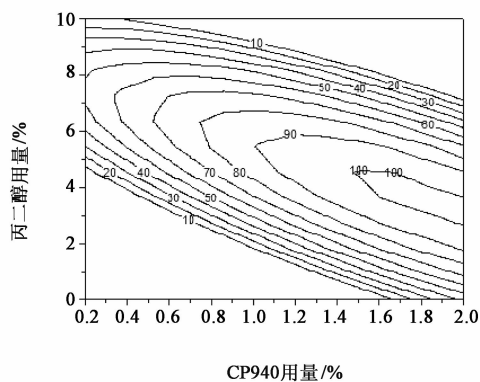
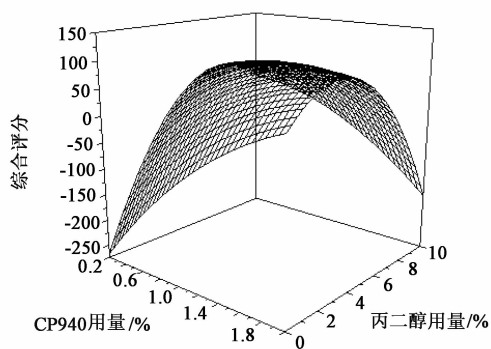


图 1 CP940 与丙二醇用量对综合评分影响的响应曲面及等高线
Fig. 1 Response surfaces and contours of effect of carbomer and propylene glycol amounts on composite score

式拟合,综合评分实测值与预测值的相对偏差均 < 5%,见表 4。说明建立的模型预测性良好,可较好地应用于萆薢分清直肠凝胶的处方优化。当 CP940 用量达 2.0% 时,基质无法完全溶胀,产生不溶物,因此,卡波姆的用量控制在 1.5% 左右为最佳,由于中药复方提取液本身具有一定的酸性,故 NaOH 与 CP940 的用量控制在 1:1.5 左右,此时凝胶状态成型好。根据验证试验,确定凝胶最优处方为 1.5% CP940,8.0% 丙三醇,2.0% 丙二醇,1.0% NaOH,0.03% 尼泊金乙酯。

表 4 萆薢分清直肠凝胶处方的验证试验

Table 4 Verification test of prescription of Bixie Fenqing rectal gel

No.	X_2 丙三醇-丙二醇	X_3 NaOH 用量/%	综合评分		偏差/%
			预测值	实测值	
1	4:6	1.5	82	86	4.18
2	5:5	1.5	87	83	2.48
3	8:2	1.0	96	92	3.78

注:CP940 用量均为 1.5%。

2.3 药代动力学研究

2.3.1 动物分组及给药 随机将 6 只家兔分成 2 组,每组 3 只,其中 1 组为直肠凝胶组,采用注射器直肠给药,给药深度 2 cm,给药后用自制装置夹住家兔的肛门,以防止凝胶泄漏。另 1 组为口服丸剂组,采用灌胃给予萆薢分清丸,给药后立即灌胃水 5 mL,以助于吞咽。给药前禁食 12 h,自由饮水,给药前 30 min 用光滑玻璃棒刺激家兔肛门使其排便。2 组的给药量均为 40 mg(以甘草酸计)。

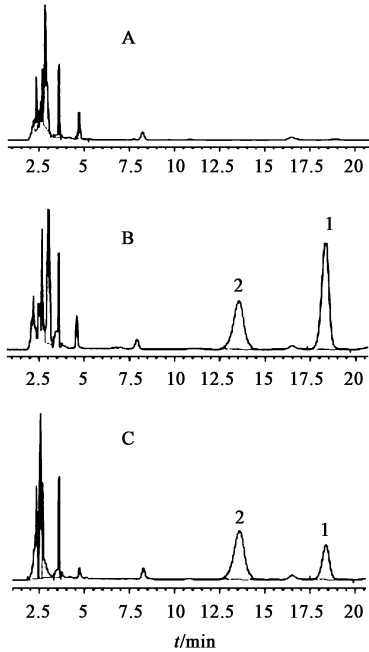
2.3.2 血液样品采集 分别在给药后 5,15,30,45,60,90,120,180,240,300,360 min 于家兔耳缘静脉取血,离心(4 000 $r \cdot \min^{-1}$,10 min,下同),分离血浆,于 -80 $^{\circ}C$ 冷冻保存,待测。

2.3.3 色谱条件^[14-15] 采用 DiamonsilTM C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm),流动相甲醇-水-乙酸(86:13.6:0.4,pH 3.4),检测波长 250 nm,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 30 $^{\circ}C$,进样量 50 μL 。

2.3.4 对照品溶液的制备 精密称取甘草次酸对照品适量,用甲醇溶解并稀释成 1.0 g·L⁻¹ 储备液。精密量取该储备液适量,加甲醇稀释成质量浓度分别为 4,6.25,12.5,25,50,100,200 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液。

2.3.5 血浆样品的处理与测定 精密吸取血浆样品 200 μL ,加入 0.053 g·L⁻¹ 甲基睾丸素甲醇溶液

100 μL , 加入乙腈 1 mL, 涡旋振荡 15 min, 离心, 取上清液加至含氯化钠 50 mg 的离心管中, 室温保持 15 min 后离心, 取上清液测定。精密量取 0.01 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 甘草次酸对照品溶液 10 μL , 加入 200 μL 空白血浆中, 按上述步骤操作, 按 2.3.3 项下条件测定, 见图 2。结果发现血浆中内源性成分不干扰甘草次酸的含量测定, 内标物甲基睾丸素与甘草次酸分离良好。



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 对照品 + 甲基睾丸素; C. 给药后血浆样品; 1. 甘草次酸; 2. 甲基睾丸素

图 2 家兔给予草薺分清直腸凝膠后血浆样品的 HPLC
Fig. 2 HPLC chromatograms of rabbit plasma samples after administration of Bixie Fenqing rectal gel

2.3.6 线性关系考察 分别取空白血浆 200 μL , 分别加入甘草次酸系列对照品溶液 300 μL 和 0.053 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲基睾丸素甲醇溶液 100 μL , 按 2.3.5 项下方法处理, 以甘草次酸质量浓度为横坐标, 甘草次酸和甲基睾丸素峰面积的比值为纵坐标, 得标准曲线方程 $Y = 36\ 142X - 9\ 845$ ($r = 0.999\ 8$), 线性范围 4.0 ~ 100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 定量下限 4.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.3.7 精密度试验 分别取空白血浆 200 μL , 加入甘草次酸对照品溶液适量和 0.053 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲基睾丸素甲醇溶液 100 μL , 配成甘草次酸质量浓度分别为 5, 50, 150 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的血浆样品, 按 2.3.5 项下方法处理, 结果甘草次酸和甲基睾丸素峰面积比值的日内精密度 RSD 分别为 4.1%, 2.3%, 3.5%, 日间精密度 RSD 分别为 5.6%, 4.0%, 3.5%。

2.3.8 稳定性试验 精密吸取同一血浆样品溶液适量, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12 h 进样测定, 计算甘

草次酸和甲基睾丸素峰面积比值的 RSD 2.1%, 表明供试品溶液在 12 h 内稳定。将同一供试品溶液置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 及室温反复冻融 3 次后测定, 计算 RSD 1.8%, 表明冻融 3 次后的供试品溶液稳定性良好。

2.3.9 回收率试验 分别取空白血浆 200 μL , 加入甘草次酸对照品溶液和 0.053 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 甲基睾丸素甲醇溶液 100 μL , 配成甘草次酸质量浓度分别为 5, 50, 150 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的血浆样品, 按 2.3.5 项下方法处理与测定, 计算平均回收率分别为 82.3%, 86.5% 和 88.4%, RSD 分别为 3.5%, 1.8% 和 4.1%, 内标提取回收率 89.3%, RSD 2.9%。

分别取不同时间点血浆样品, 按 2.3.5 项下方法处理与测定, 结果发现口服丸剂组仅在 45 min 和 60 min 的取样点检测出了甘草次酸, 且浓度较低, 其他时间点样本均未检测出甘草次酸, 故仅对草薺分清直腸凝膠组数据进行分析, 药-时曲线见图 3。采用 3P97 药物动力学软件对草薺分清直腸凝膠剂直腸给药和草薺分清丸口服给药后血药浓度数据进行运算, 依据相关系数最大及 AIC (Akaike's information criterion) 最小原理综合判断最佳房室模型, 直腸给药方式家兔血浆的药动学过程符合一室模型, 主要药动学参数见表 5。

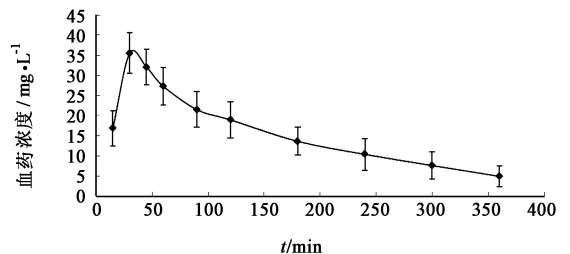


图 3 草薺分清直腸凝膠给药后的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Fig. 3 Plasma concentration-time profile of glycyrrhetic acid after administration of Bixie Fenqing rectal gel in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 5 草薺分清直腸凝膠给药后药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Fig. 5 Pharmacokinetic parameters of glycyrrhetic acid after administration of Bixie Fenqing rectal gel in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

参数	单位	直腸凝膠组
K_e	min^{-1}	0.005 1 \pm 0.000 2
K_a	min^{-1}	0.254 1 \pm 0.013 6
MRT	min	2.817 7 \pm 1.153 9
$T_{1/2}(K_a)$	min	13.754 2 \pm 3.814 3
$T_{1/2}(K_e)$	min	172.587 3 \pm 98.965 8
T_{max}	min	27.114 6 \pm 13.358 7
C_{max}	$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	35.144 7 \pm 5.272 4
$\text{AUC}_{0-6\text{h}}$	$\text{mg}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$	5 125.468 5 \pm 368.745 9

3 讨论

本实验将口服萆薢分清丸改为直肠凝胶剂主要基于以下三方面考虑:①古方所载为萆薢分清饮,是将药材经过水煎煮后应用,而丸剂则是将生药粉碎后,以水泛丸所得。将萆薢分清处方经过现代工艺提取后入药,更接近古方的应用特点,且较生药直接入药,更有助于药物的吸收。②萆薢分清饮主要应用于慢性前列腺炎的治疗,临床上采用直肠给药治疗前列腺疾病有一定的理论和实践基础。③传统的直肠给药主要采用栓剂和灌肠剂,栓剂载药量有限,且异物感较强,而灌肠剂往往要大量给药,且容易发生泄漏,患者顺应性较差,故本实验开发载药量高、保留性好、异物感低的萆薢分清直肠凝胶。

通过对比直肠凝胶剂和口服丸剂的家兔体内药代动力学过程,结果显示直肠给药后,各时间点血药浓度均高于口服丸剂组,口服丸剂组仅少数时间点能检测出指标性成分,可能是由于口服后药物受胃肠道的破坏或生药吸收较差所致。表明萆薢分清直肠凝胶给药后时滞较短、吸收迅速,且生物利用度较高。但本实验仅选择甘草酸的体内代谢产物甘草次酸作为药动学指标,成分单一,难以代表中药复方整体药动学行为,后期将比较口服丸剂与直肠凝胶的药效,为萆薢分清饮的现代制剂开发提供一定的理论基础。

[参考文献]

[1] 陈克正. 萆薢分清饮(散)出处考[J]. 湖北中医杂志, 1985, 6(1): 41.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1481-1482.
[3] 郁超, 何晓锋, 陈磊, 等. 萆薢分清丸治疗中年男性ⅢA型前列腺炎临床观察[J]. 中成药, 2012, 34(6):

998-1000.

[4] 李博伦, 周艳粉, 幸一士, 等. 萆薢分清饮口服并保留灌肠与口服抗生素联合盐酸坦索罗辛治疗慢性前列腺炎疗效对比[J]. 吉林医学, 2013, 34(14): 2713-2714.
[5] 朱政衡, 曾玉花. 程氏萆薢分清饮加味治疗精液不液化的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(7): 92-93.
[6] 寇俊梓, 李钊. 加味萆薢分清饮治疗痛风性关节炎临床研究[J]. 辽宁中医药大学, 2014, 16(3): 171-172.
[7] 颜明根, 马小兵. 萆薢分清丸治疗复发性尿路感染的疗效观察[J]. 海军医学杂志, 2010, 31(3): 228-229.
[8] 王曙东, 刘文雅. 凝胶剂的研究进展及应用概况[J]. 中国药业, 2010, 19(21): 1-4.
[9] 陈双璐. 卡波姆在凝胶剂中的应用现状[J]. 天津药学, 2007, 19(4): 68-71.
[10] 张士洋. 透皮给药系统(TDDS)中促透剂技术的发展[J]. 淮海医药, 2009, 27(3): 281-282.
[11] 郭红叶, 伊博文, 闫小平, 等. 新型辅料卡波姆在凝胶剂中应用现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 371-374.
[12] 魏崇武, 王智民, 仝燕, 等. 穿琥宁凝胶直肠给药的药代动力学及生物利用度研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4): 47-48.
[13] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994: 74.
[14] 郝春影, 郭一飞, 赵燕娜, 等. 大鼠血浆中甘草次酸的HPLC法测定及其药动学[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(3): 258-260.
[15] LU Y, LI J, WANG G J. *In vitro* and *in vivo* evaluation of mPEG-PLA modified liposomes loaded glycyrrhetic acid[J]. *Int J Pharm*, 2008, 356(1/2): 274-281.

[责任编辑 刘德文]