

# 中国医药工业杂志



2018-8  
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣  
您可信赖的供应商  
[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn)





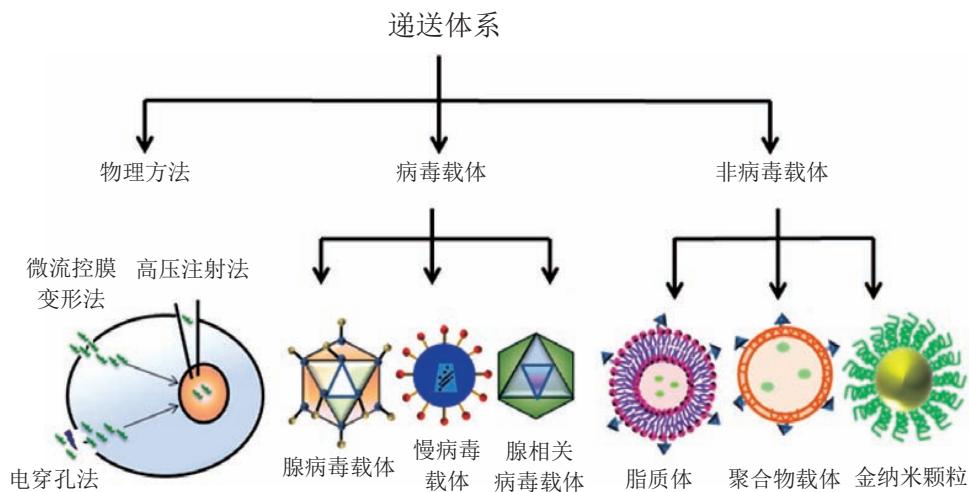
主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



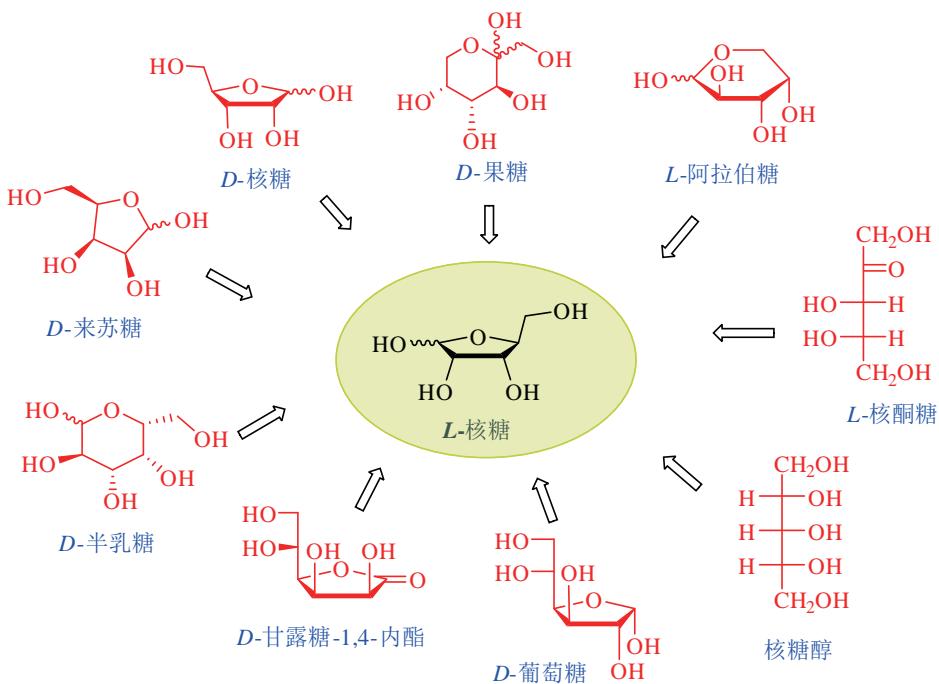
微信号 :cjph-cjph

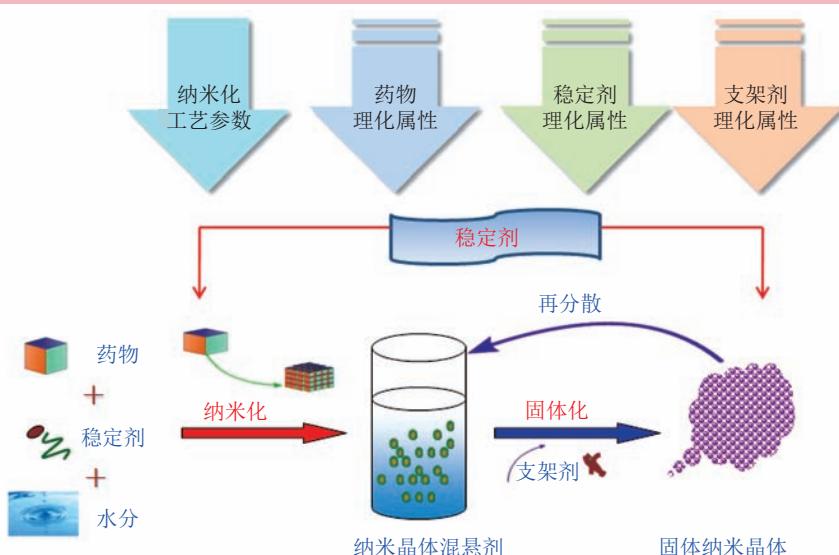
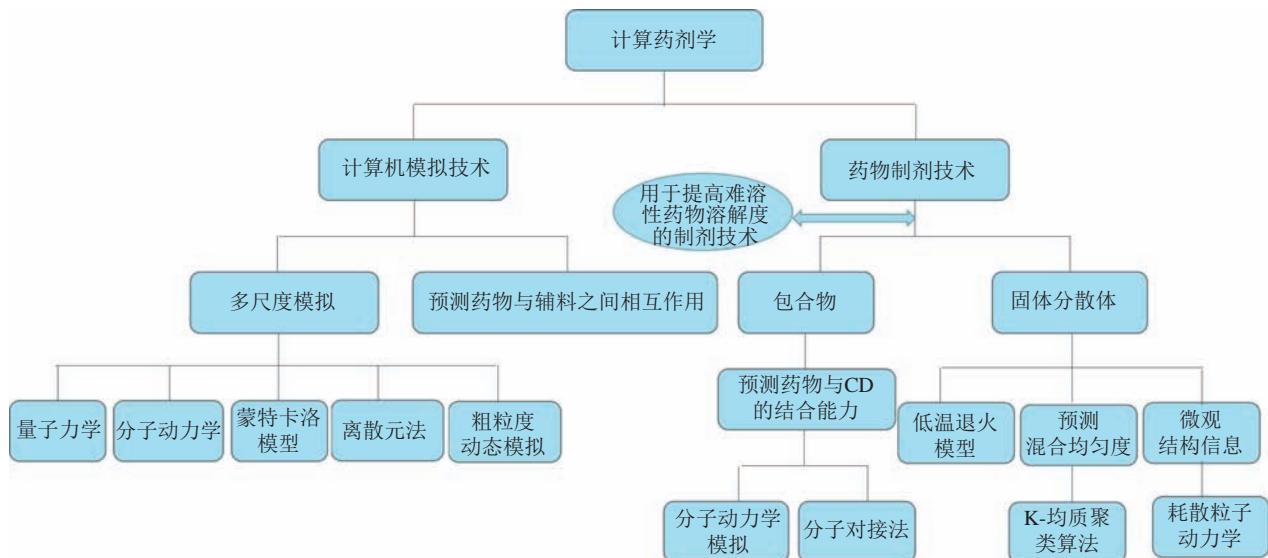
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

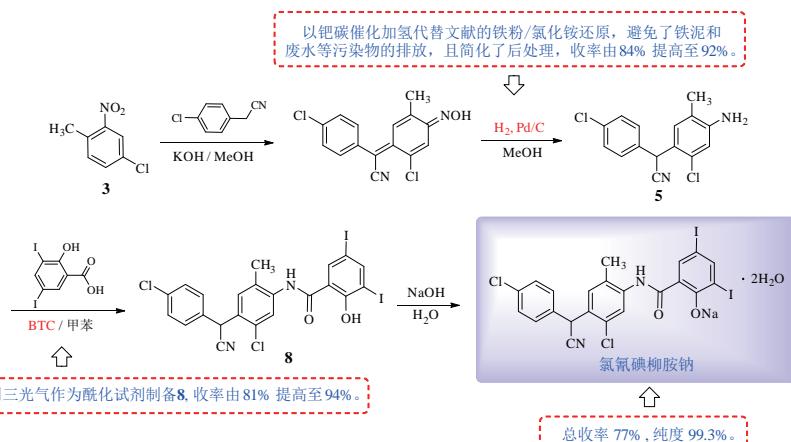




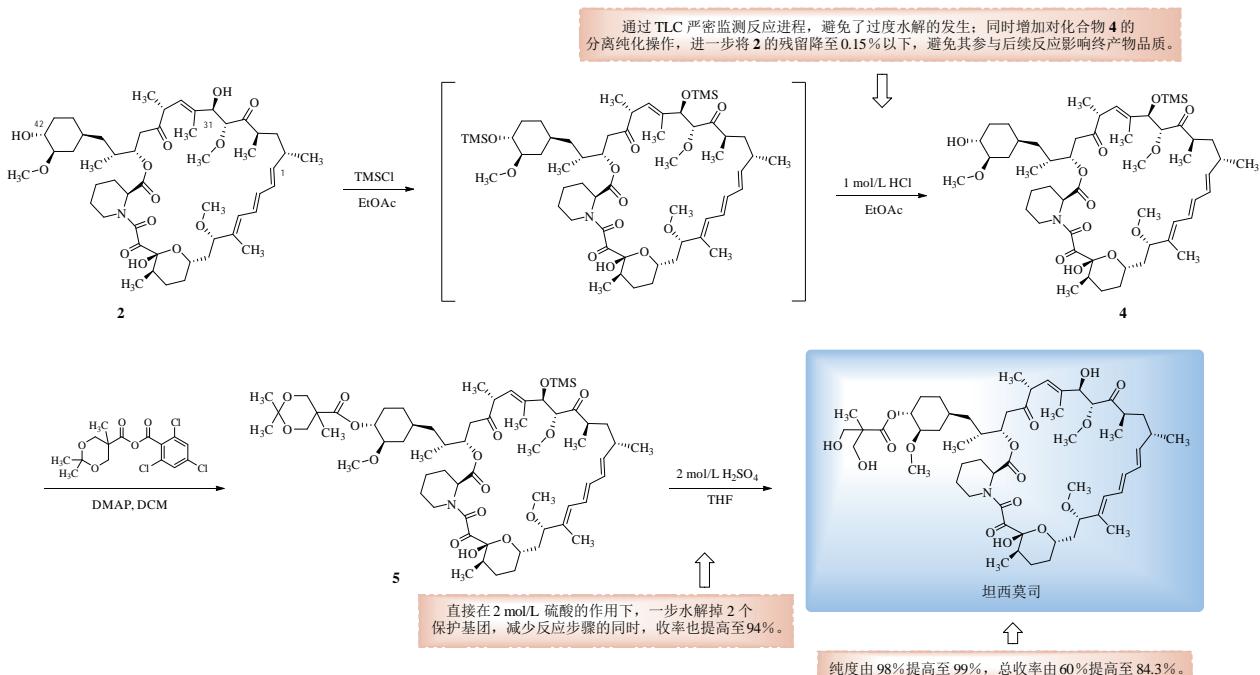
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

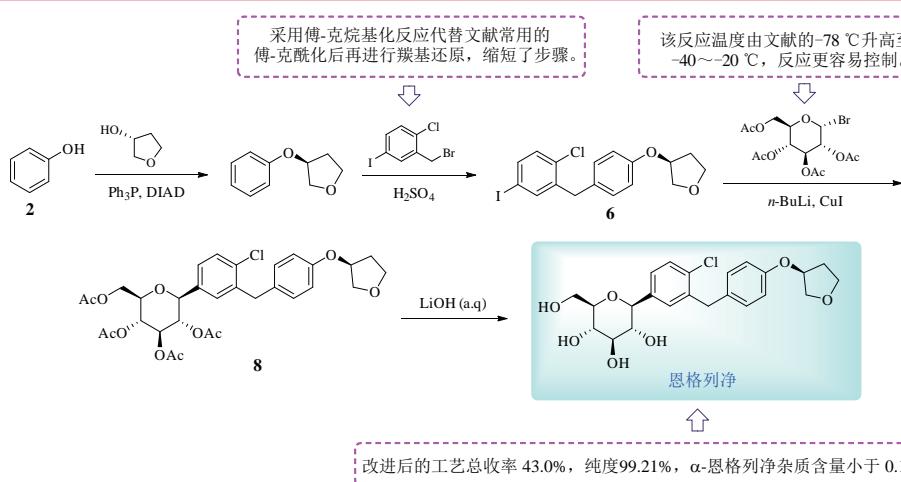
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



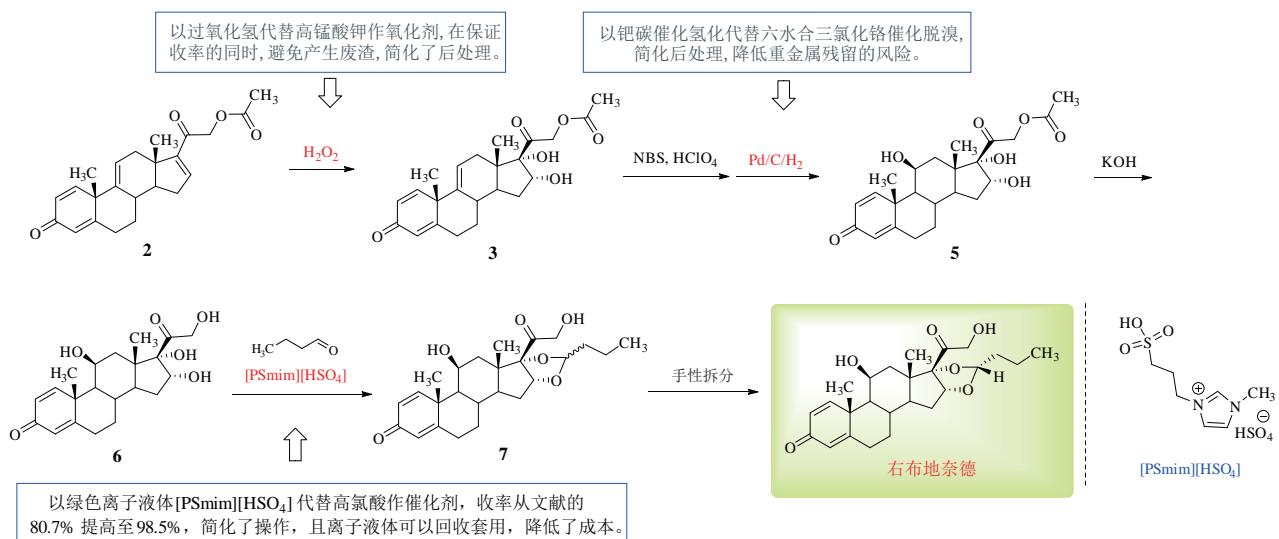
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



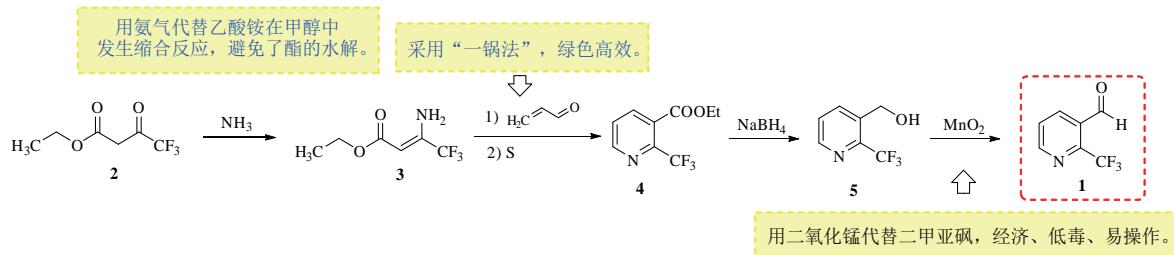
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林\*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



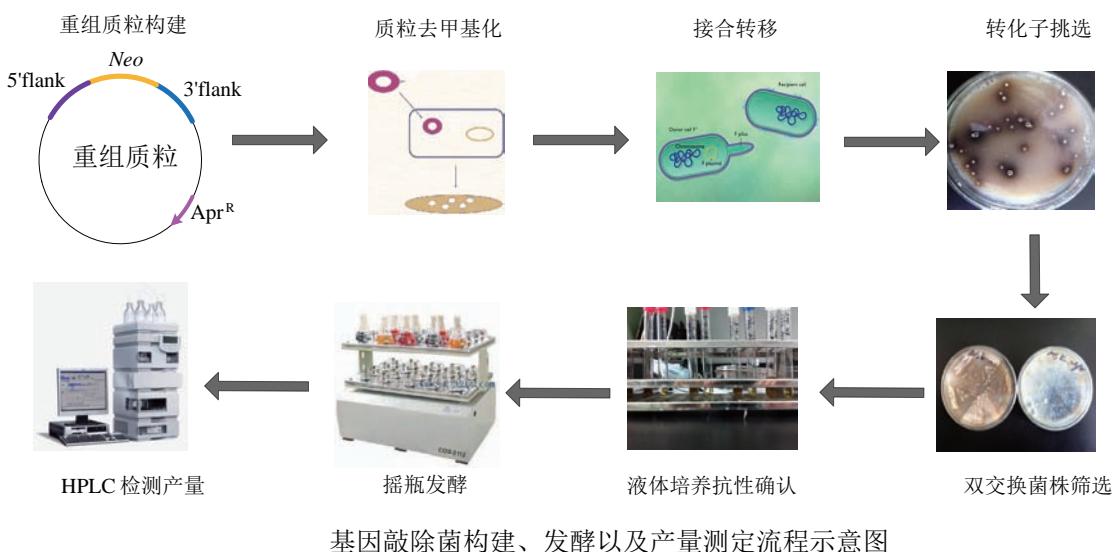
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



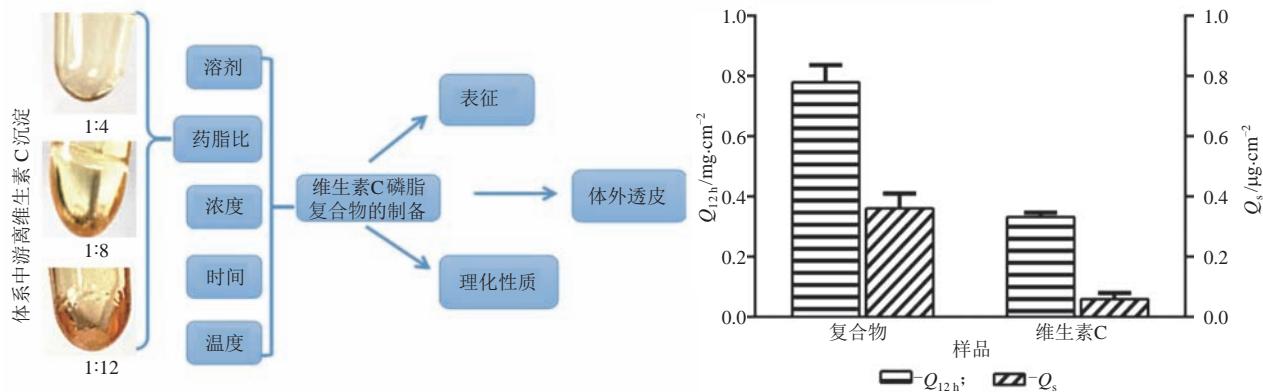
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



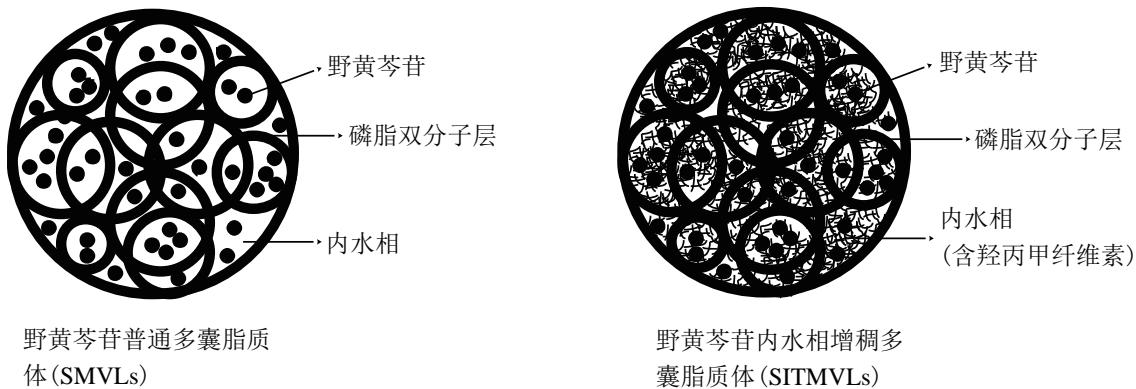
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



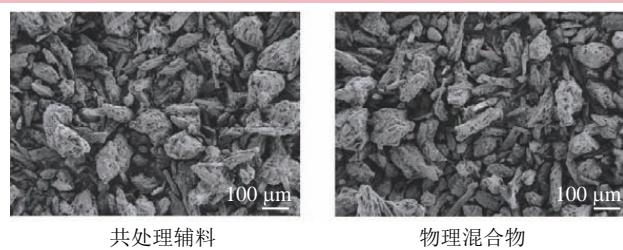
**1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察**.....  
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



**1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察**.....李海刚, 徐佳敏, 徐康  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

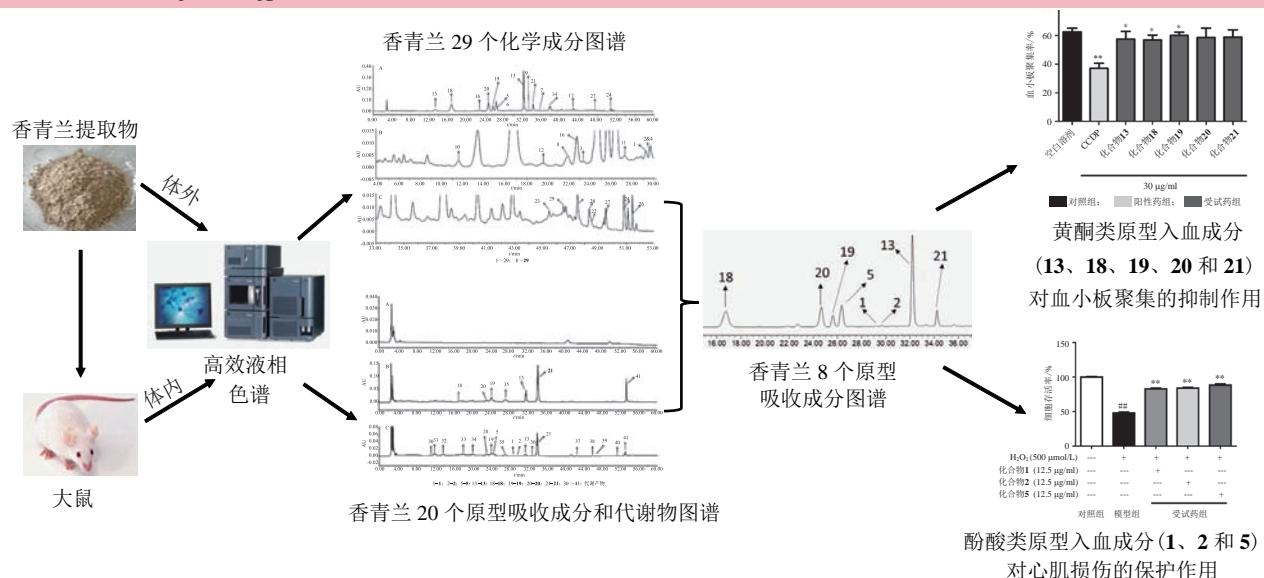


**1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用**.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



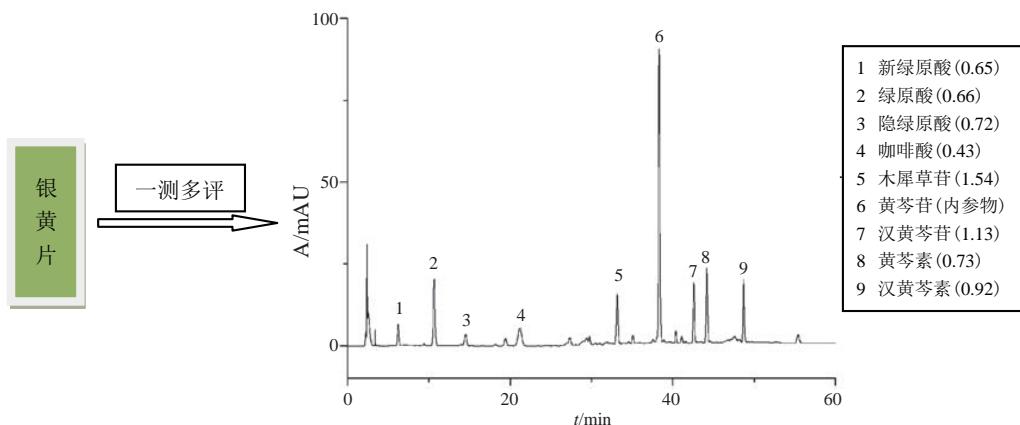
**1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....**  
.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



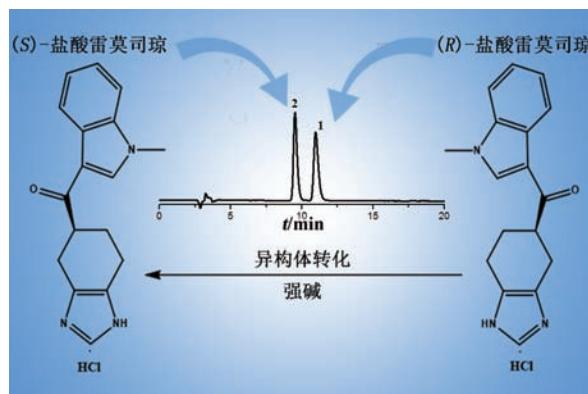
**1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....**  
.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

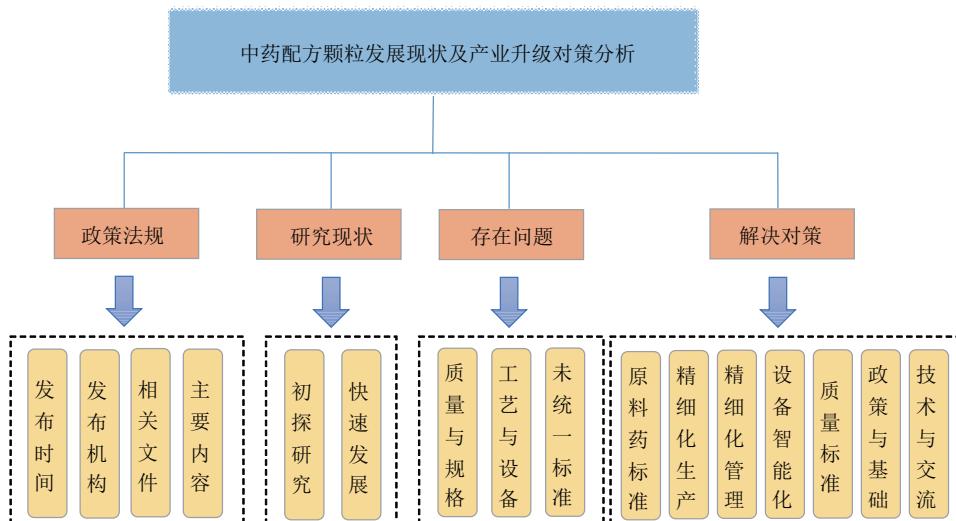


**1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....**  
.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠\*

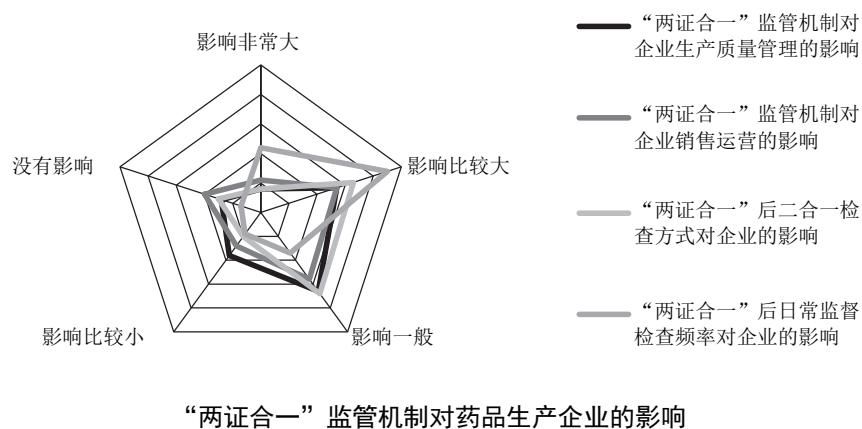
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰\*, 曾丽华, 王学成, 杨明\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

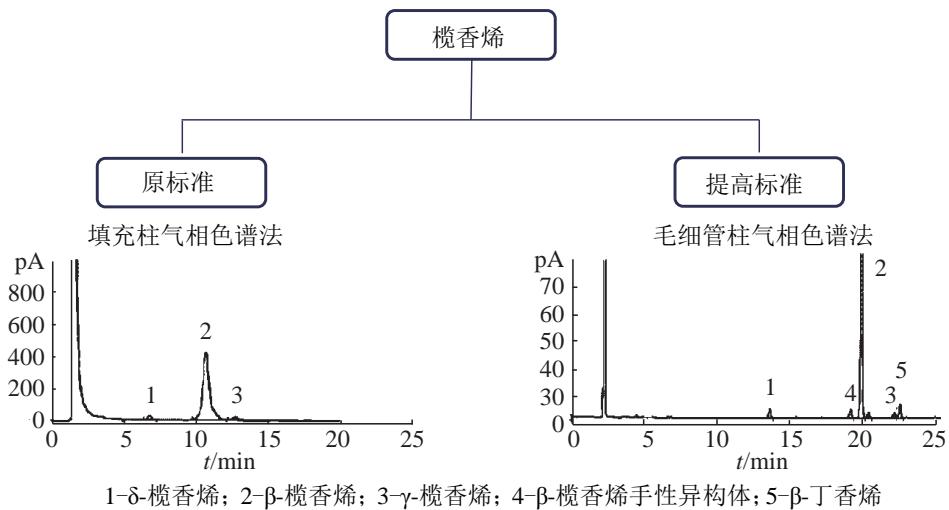
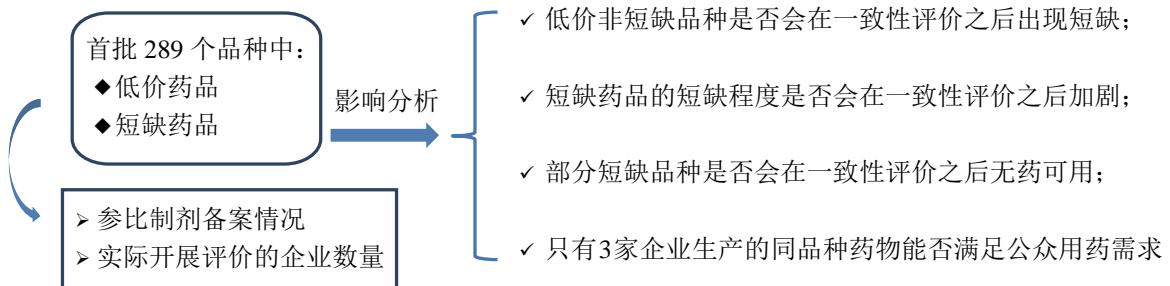


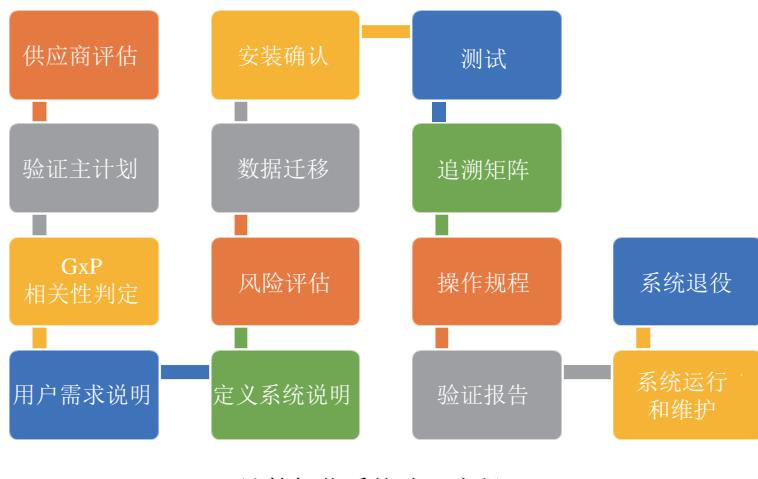
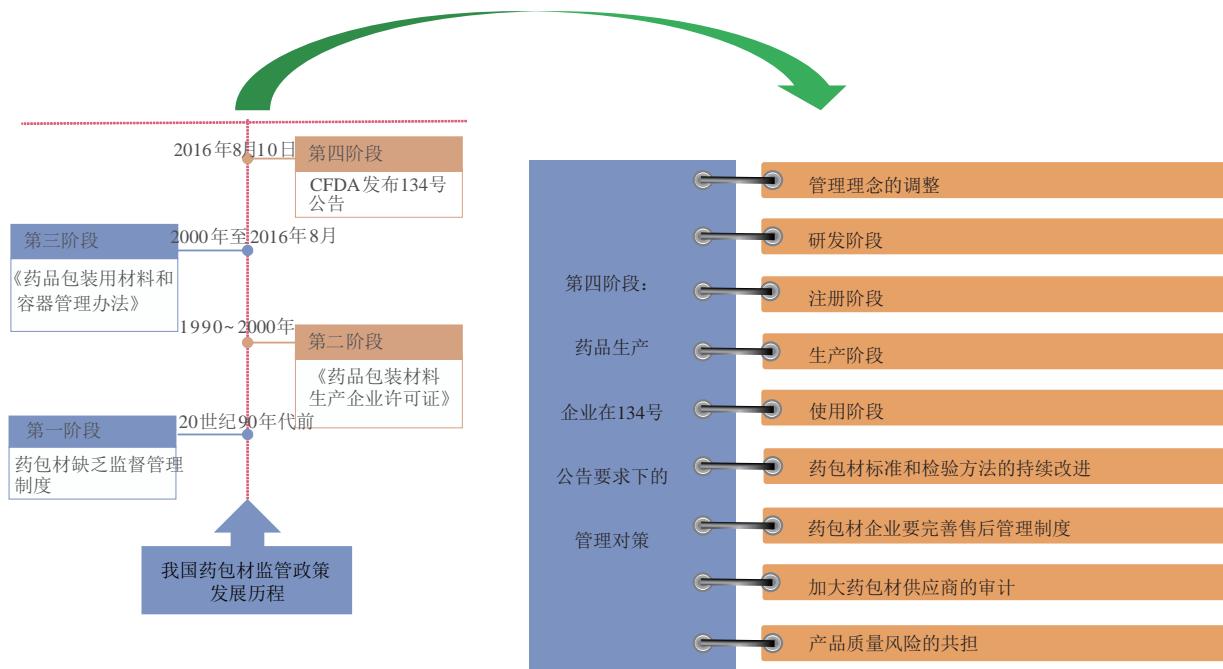
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







### · 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

# CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

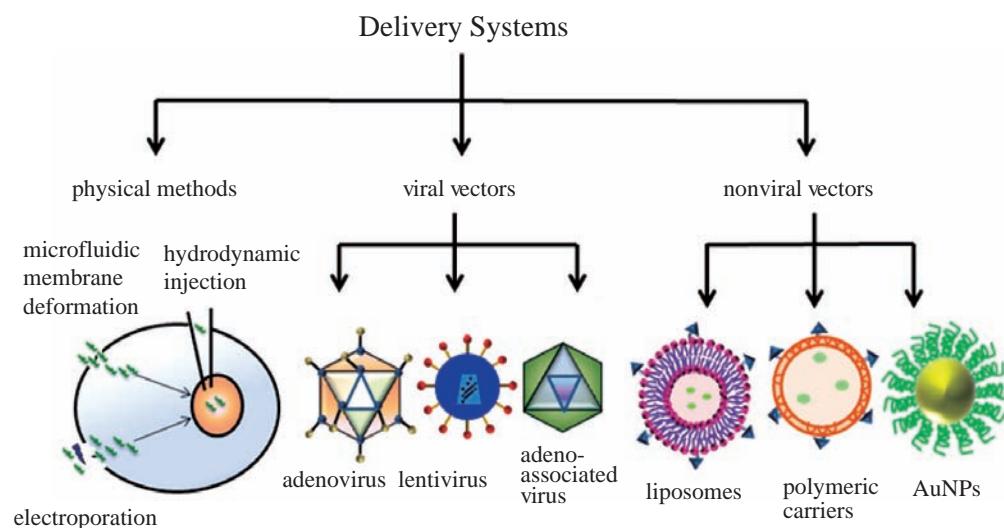
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

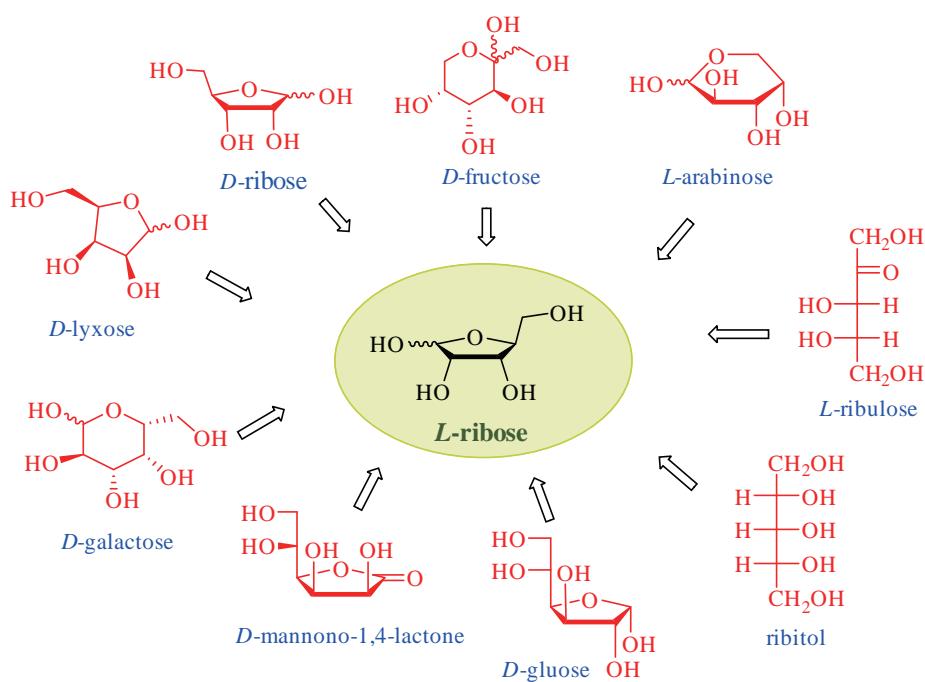
August 10, 2018

## Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....  
.....SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



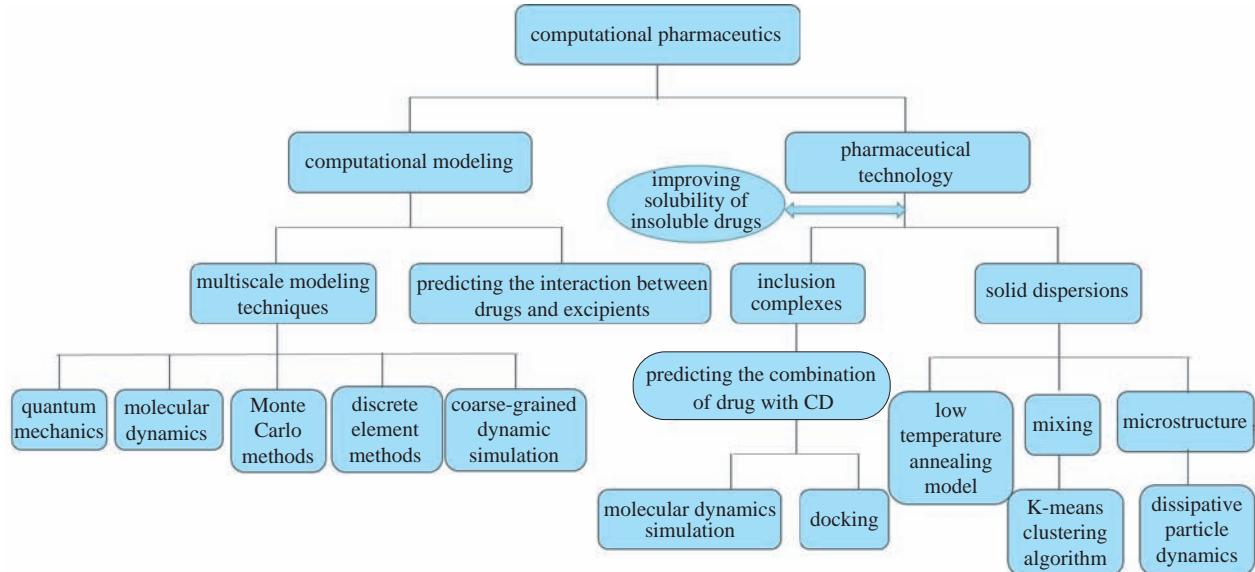
- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



**1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs**

.....WANG J X, LUAN H S\*, WANG H

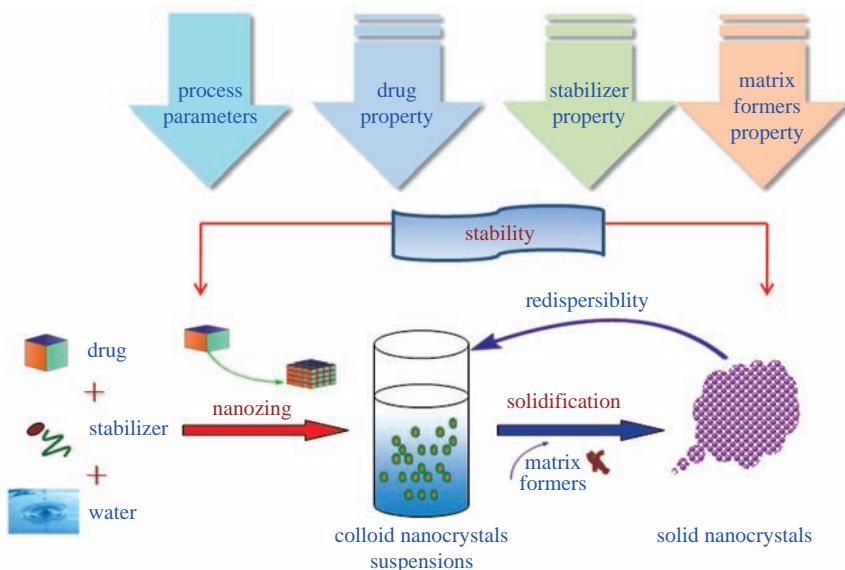
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



**1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals**

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F\*, YANG M\*

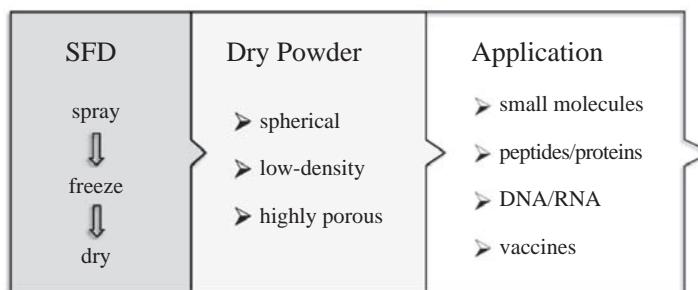
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



**1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation**

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H\*

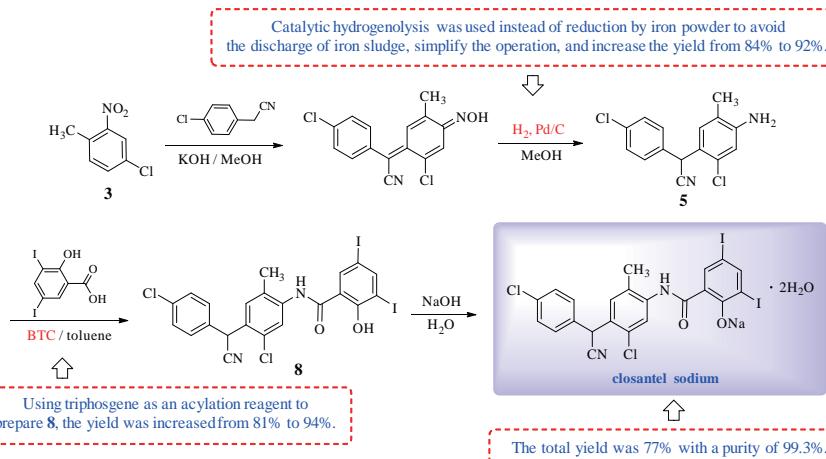
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



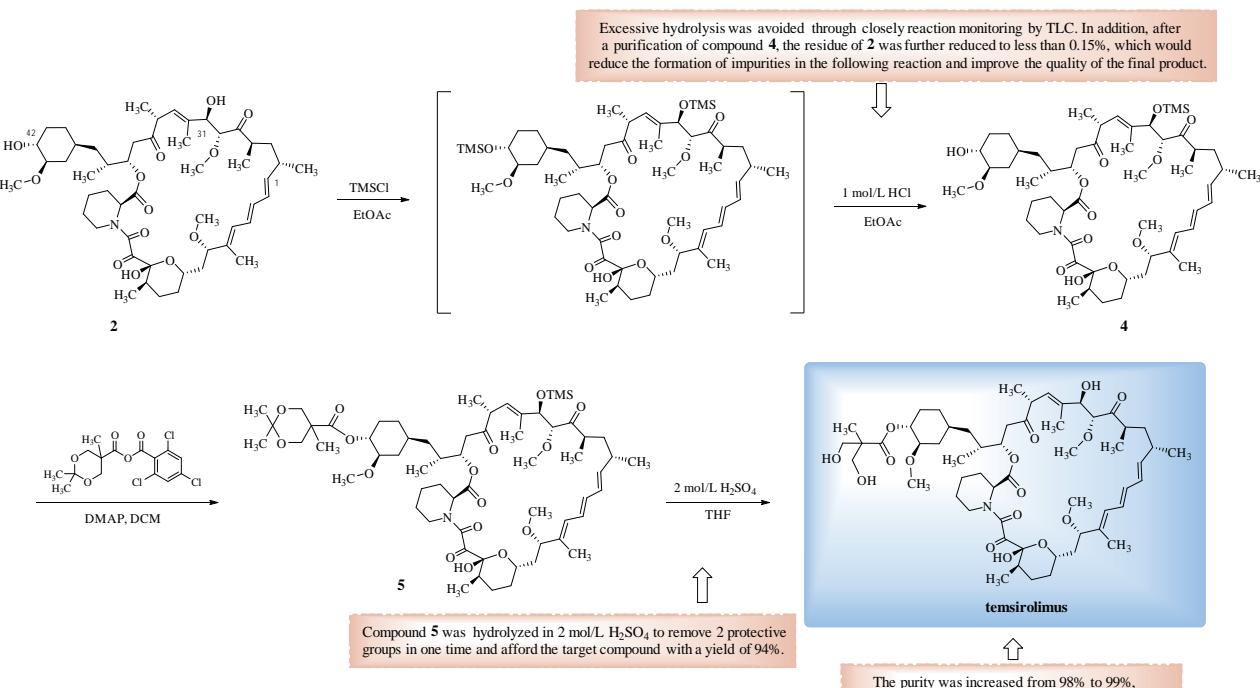
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

## Paper

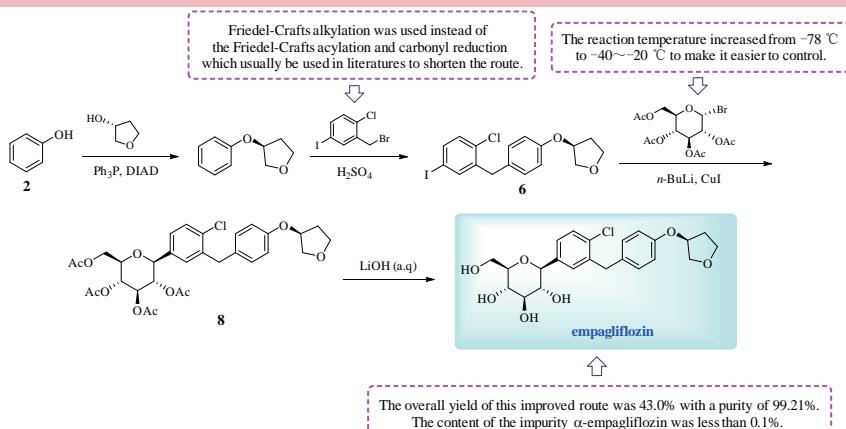
**1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium** ..... *ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



**1095 Improved Synthesis of Temsirolimus** ..... *BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



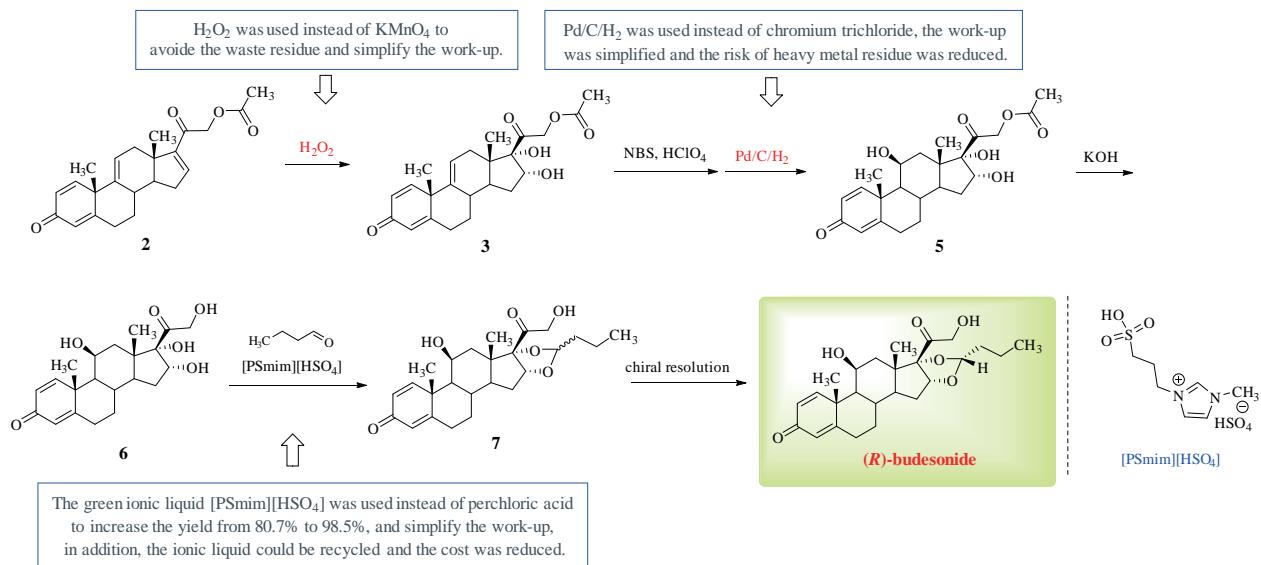
**1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin** ..... *SHI K J, CHEN L\*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



**1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide**

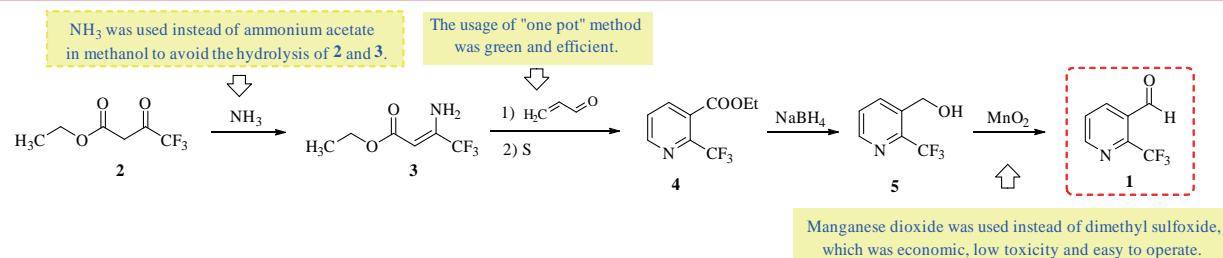
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



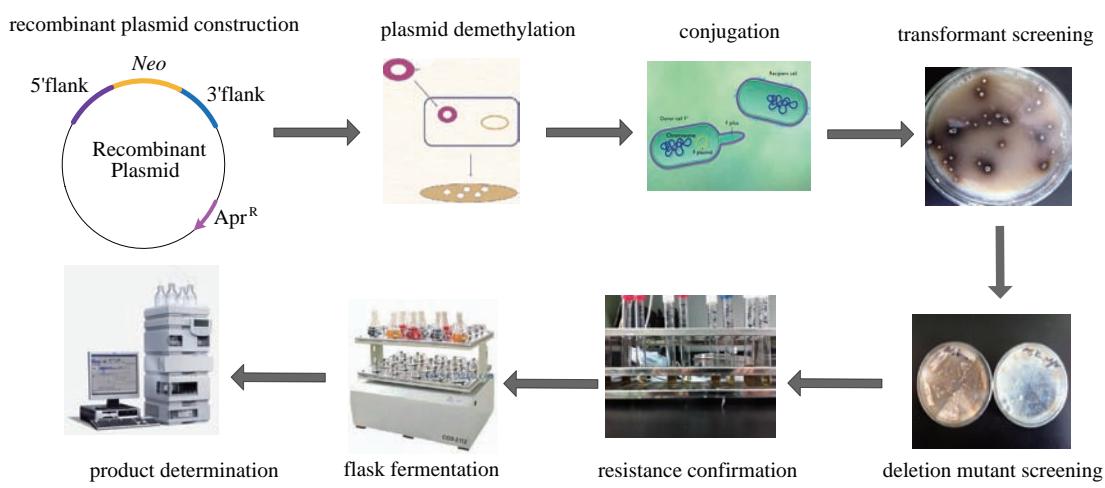
**1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde** ··· LU Y, WANG P P, QIAN C\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



**1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System** ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J\*

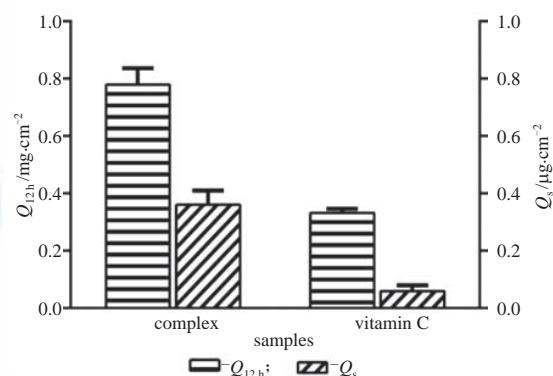
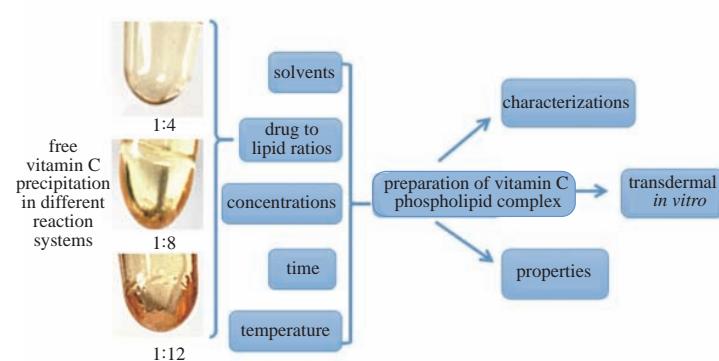
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



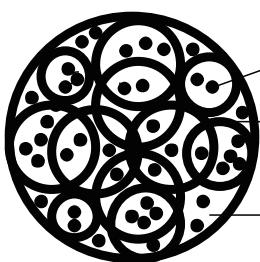
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

**1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y\**

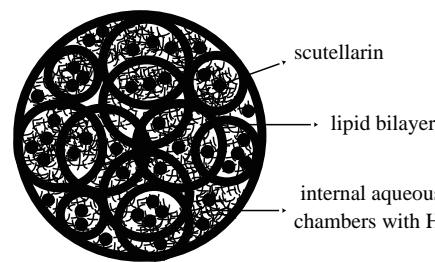
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



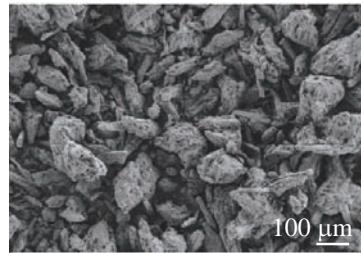
scutellarin multivesicular liposomes (SMVLs)



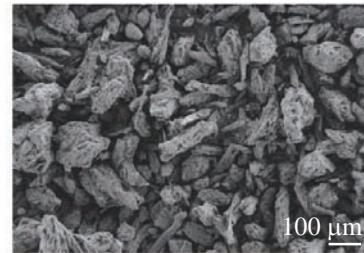
scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs)

**1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P\**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014

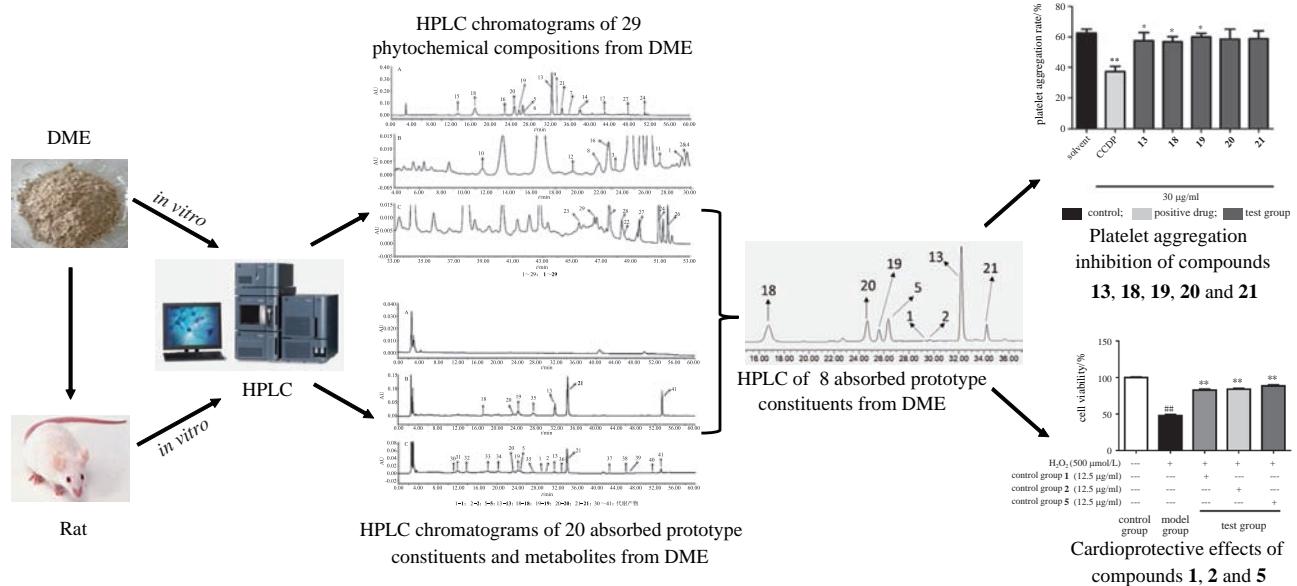


co-processed excipient

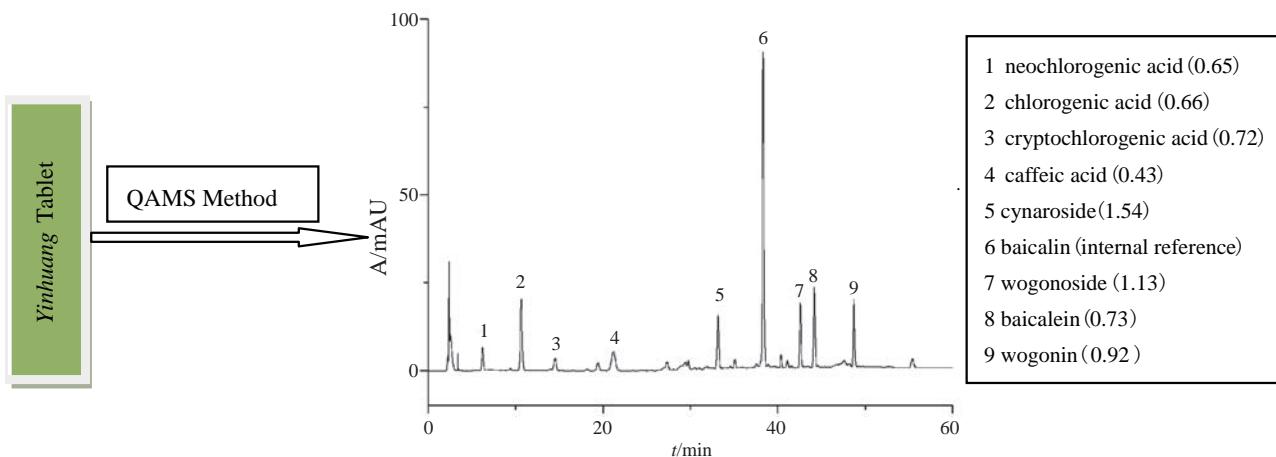


physical mixture

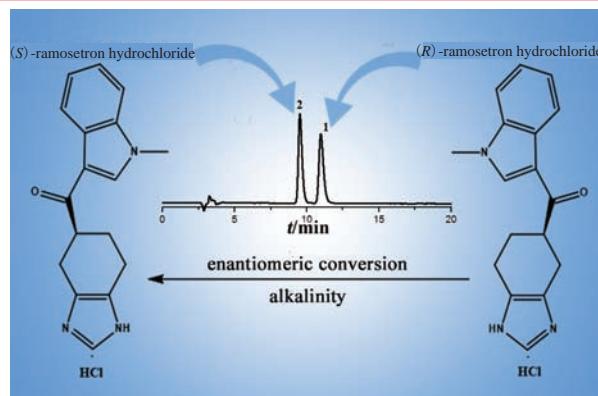
**1142** Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



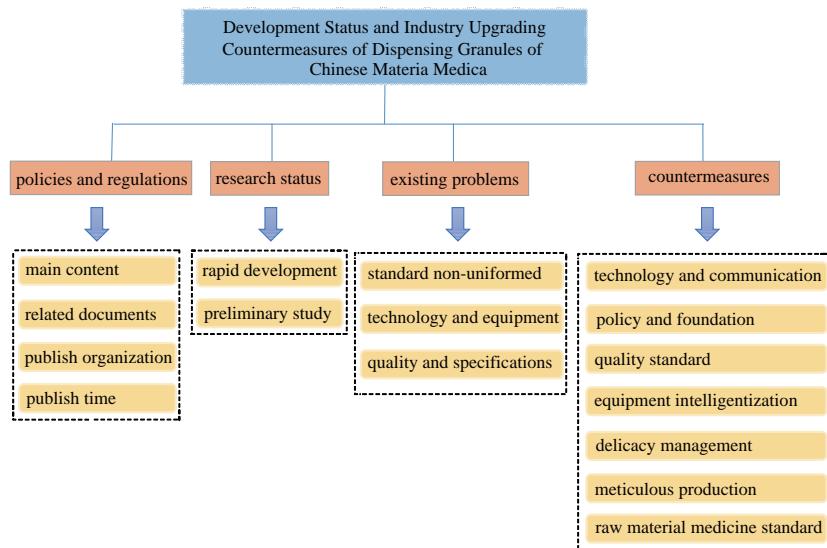
**1149** Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



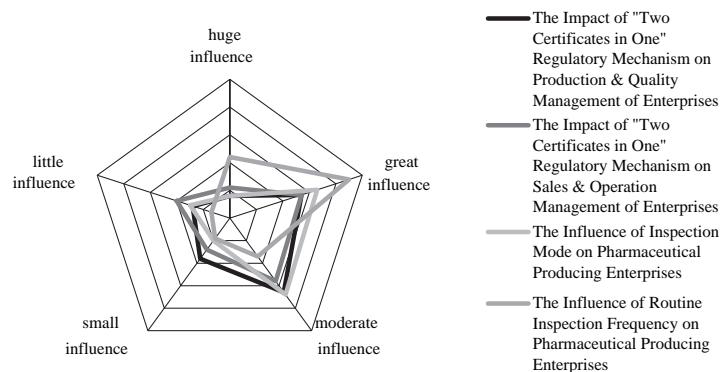
**1155** Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F\*, ZENG L H, WANG X C, YANG M\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

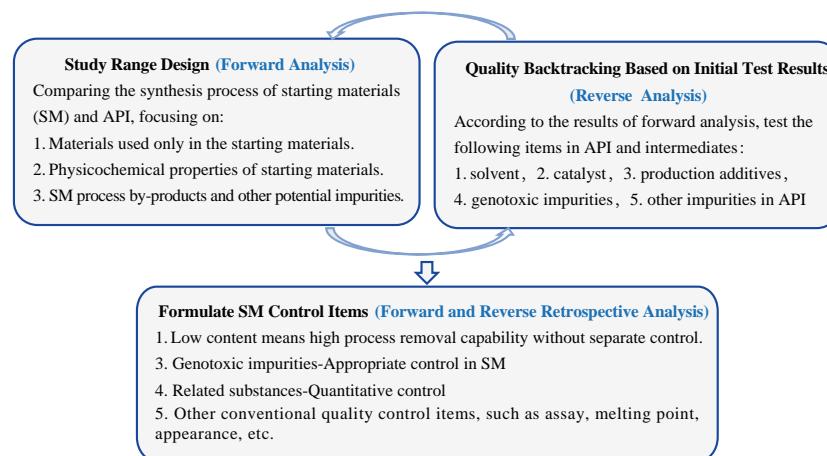


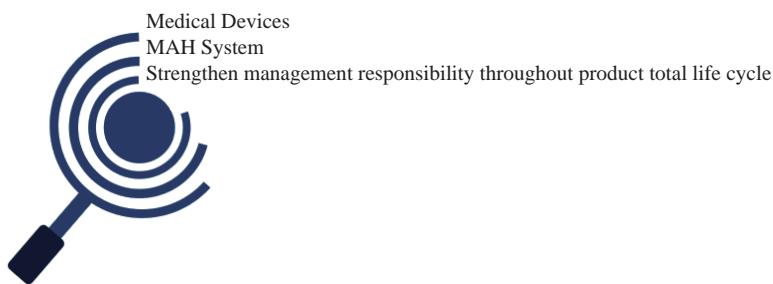
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



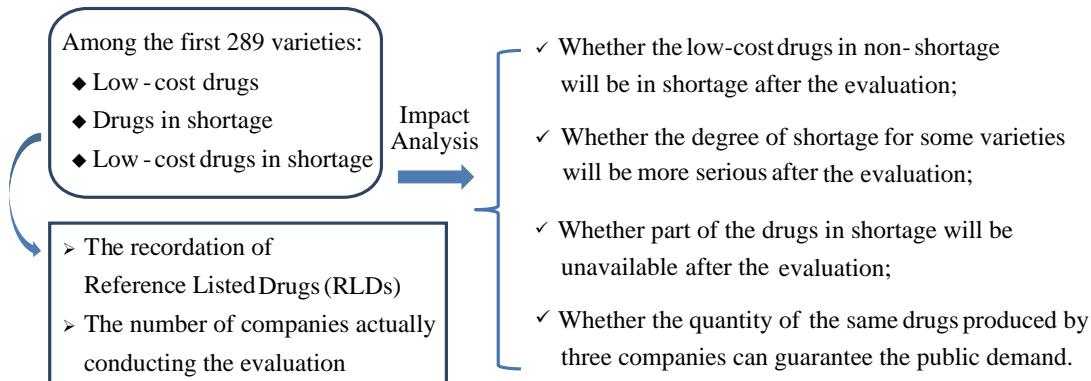
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

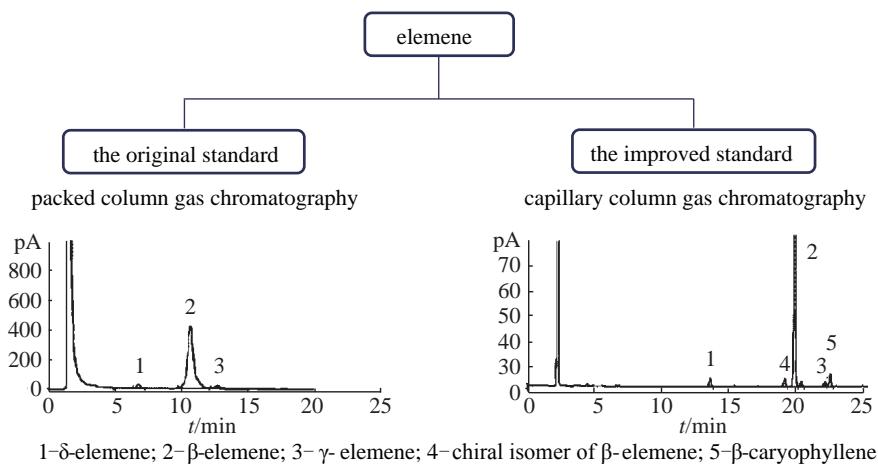




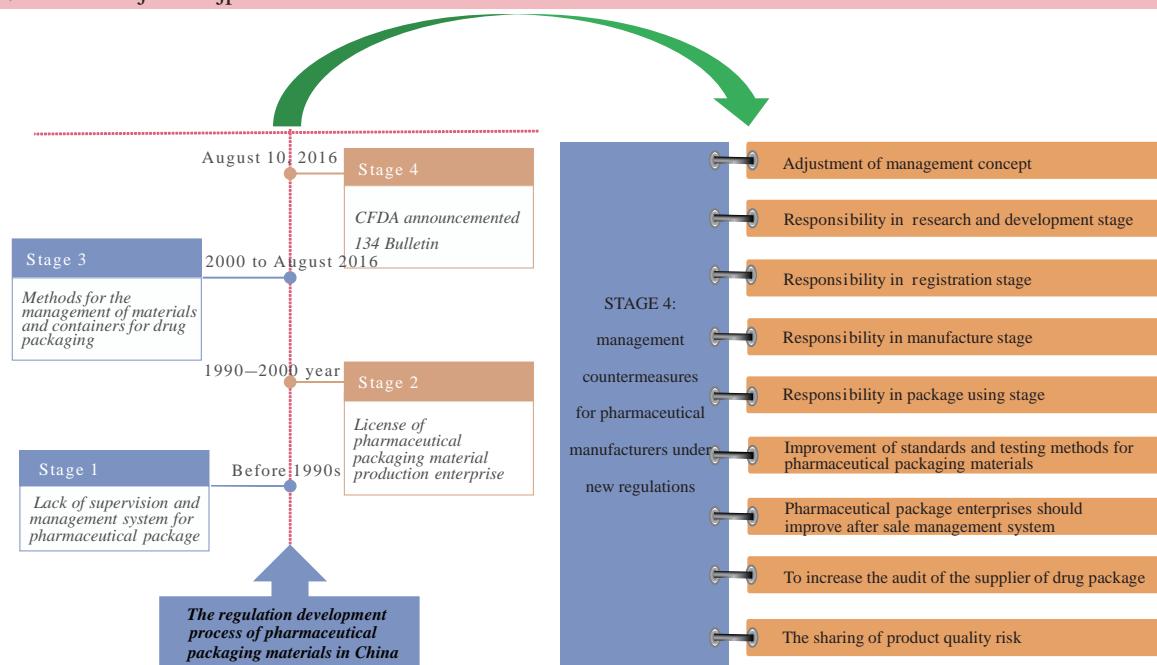
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N\*



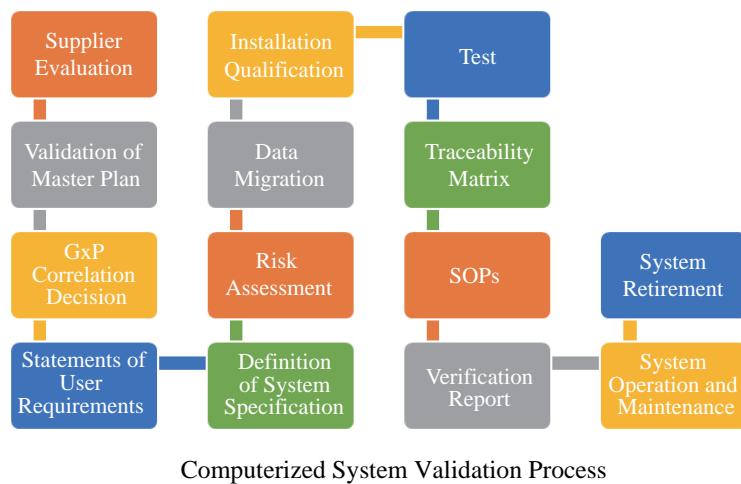
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



**1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



**1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人: 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*162\*zh\*P\*20.00\* \*25\*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信  
微信号: cjph-cjph



公众微博  
weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 顾问(CONSULTANT)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利\*(YANG Shengli)

丁 健\*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基\*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民\*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

## \*院士

### 《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

# 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察

李海刚, 徐佳敏, 徐康  
(临沂大学药学院, 山东临沂 276000)

**摘要:** 多囊脂质体结构中具有许多非同心的、由类脂及磷脂双分子层分割成的水性囊泡, 作为药物载体具有良好的缓释作用, 但在制备、贮存及用药过程中易发生内部囊泡破裂、聚合, 药物渗漏等现象, 对其体内外过程造成不利影响。本试验以野黄芩苷为模型药物, 采用复乳法制备多囊脂质体, 内水相中加入羟丙甲纤维素 (HPMC) 以增加内水相黏度, 减弱内水相流动性, 增强内部囊泡机械强度, 避免囊泡破裂、聚合, 减少药物渗漏。以包封率为指标, 采用单因素及正交试验优化工艺和处方。结果表明, 乳化时间 8 min、氮气流速 6 L/min, HPMC 在内水相中的浓度为 0.2%, 大豆磷脂、胆固醇、三油酸甘油酯和十八胺在油相中的浓度分别为 1.5%、1%、0.7% 和 0.45%, 聚乙烯醇及葡萄糖在外水相中的浓度为 0.5% 和 3%。比较了野黄芩苷普通多囊脂质体 (内水相不含 HPMC) 及内水相增稠多囊脂质体在室温下放置 30 d 期间的包封率及粒子形态变化情况, 初步评价本品的稳定性。结果显示, 与野黄芩苷普通多囊脂质体相比, 本品在试验期间形态光滑圆整, 未见磷脂碎片, 包封率改变不明显。并且, 与普通多囊脂质体相比, 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体在含 3% 葡萄糖的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释药速率明显减慢。

**关键词:** 野黄芩苷; 多囊脂质体; 复乳法; 内水相增稠

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)08-1129-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

多囊脂质体是一种结构特殊的脂质体制剂, 由英国学者 Kim 于 1983 年首先制得并命名, 内部含有多个非同心的、由类脂及磷脂双分子层分割成的水性囊泡<sup>[1]</sup>。这种脂质体装载药物后, 注射进入人体即形成药物储库, 药物释放需要透过类脂及磷脂双分子层的层层阻隔, 能产生良好的缓释作用<sup>[2-3]</sup>。多囊脂质体用于药物缓释给药载体的研究已有大量文献报道<sup>[4-6]</sup>, 目前已有硫酸吗啡多囊脂质体、阿糖胞苷多囊脂质体及布比卡因多囊脂质体先后获 FDA 批准上市, 显示了多囊脂质体作为药物缓释给药系统载体的巨大潜力<sup>[4,7-8]</sup>。尽管如此, 多囊脂质体作为药物的缓释载体仍然存在一些不足<sup>[9]</sup>: 多囊脂质体粒径较大 (通常为 1~100 μm), 其包封的水相体积约占整个多囊脂质体体积的 95%<sup>[10-11]</sup>, 囊泡内水相流动性大, 贮存过程中内部囊泡容易聚合、破裂而导致药物渗漏<sup>[12]</sup>。本试验选择羟丙甲纤维素 (HPMC) 作增稠剂, 将其包封进入多囊脂

质体内水相, 期望能够减弱多囊脂质体内水相的流动性, 从而增强多囊脂质体的稳定性。

野黄芩苷 (scutellarin, 1) 是从灯盏花中提取的黄酮类有效成分, 系治疗心脑血管、心绞痛等系列疾病的有效药物。由于 1 水溶性差, 口服生物利用度低, 临幊上普遍使用的是灯盏花素注射液, 而注射液在临幊用药时易析出沉淀、产生过敏反应, 长期用药增加了不良反应的发生率。本试验制备了 1 内水相增稠多囊脂质体制剂, 可经皮下注射给药后缓慢释放, 减少临幊给药次数, 具有一定的实际意义。同时对其进行稳定性考察, 以期为研究多囊脂质体给药系统的稳定性提供试验依据与参考。

## 1 仪器与试药

LC-10AT 型高效液相色谱仪 (包括 SPD-10A 型检测器, 日本 Shimadzu 公司); IKA T25 型高速乳匀机 (上海楚柏实验室设备有限公司)。

灯盏花素 (云南玉溪万方天然药物有限公司, 含 1 96.37%, 批号 20150509); 1 对照品 (制备液相色谱法制备, 含量 99.83%); 大豆磷脂 S100 (上海东尚生物科技有限公司, 批号 20150306); 三油酸甘油酯 (国药集团化学试剂上海有限公司, 批号 F20100322); 十八胺 (天津市福晨化学试剂

收稿日期: 2017-12-21

作者简介: 李海刚(1983—), 男, 博士, 主要从事药物传递系统的研究。

Tel: 0539-7258639

E-mail: lihg2014@126.com

厂, 批号 20150903); HMPC(山东西亚化学工业有限公司, 甲氧基 28%~30%, 羟丙基 7.0%~12%, 批号 T2847); 胆固醇(太原永耀生物科技有限公司, 批号 150912); 甲醇、乙腈均为色谱纯, 其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 1 内相增稠多囊脂质体的制备流程

#### 2.1.1 溶液的配制

分别称取大豆磷脂 0.1 g、胆固醇 0.075 g、十八胺 0.02 g 和三油酸甘油酯 0.02 g, 置烧杯中, 加入氯仿 5 ml 使溶解作为油相, 置冰浴中备用; 将精氨酸 0.025 g、1 0.05 g 和 HPMC 0.01 g 加入纯化水 5 ml 中, 搅拌使溶解作为内水相, 置冰浴中备用; 取葡萄糖 2.0 g 及聚乙烯醇 0.15 g 置烧杯中, 加入纯化水 50 ml 使溶解作为外水相, 置冰浴中备用。

#### 2.1.2 多囊脂质体的制备

将油相与内水相混合, 冰浴条件下高速搅拌制备 w/o 型初乳, 将外水相加入初乳, 冰浴条件下高速搅拌制备 w/o/w 型复乳, 立即置 37 °C 水浴中搅拌, 同时通入氮气, 至复乳浊度明显下降, 继续通氮气 5 min, 即得 1 内水相增稠的多囊脂质体混悬液。

#### 2.1.3 多囊脂质体的纯化

取 1 内水相增稠的多囊脂质体混悬液, 加入等量的 3% 葡萄糖溶液混匀, 离心 (350×g) 5 min, 收集多囊脂质体部分, 用 3% 葡萄糖溶液洗涤 3 次并稀释至适当浓度即得。

## 2.2 样品包封率及粒径的测定

### 2.2.1 色谱条件

色谱柱 Kromasil C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 甲醇:乙腈:水:磷酸 (40:10:50:0.1); 检测波长 335 nm; 柱温 室温; 流速 1 ml/min; 进样量 20 μl。

### 2.2.2 1 多囊脂质体的包封率测定方法

取 1 内水相增稠的多囊脂质体混悬液 1 ml, 平行 2 份, 分别置 10 ml 量瓶中。一份加等量无水乙醇使多囊脂质体破裂, 再用流动相定容, 取样测定, 计算得药物总浓度。另一份加 3% 葡萄糖定容, 离心 (350×g) 5 min, 取上清液进样测定, 计算得游离药物浓度。由此计算 1 多囊脂质体的包封率 (EE)。

### 2.2.3 1 内水相增稠多囊脂质体的形态及粒径

取 1 内水相增稠多囊脂质体混悬液, 用 3% 葡萄糖溶液稀释至适当浓度, 于 400 倍光学显微镜下观察粒子形态, 采用 IScapture 成像分析软件 (IScapture ch 3.6.7) 分析 500 个粒子的粒径, 计算平均粒径及粒径分布。

## 2.3 处方单因素考察

### 2.3.1 大豆磷脂用量

称取不同量的大豆磷脂, 使其在油相中的浓度分别为 1%、1.5%、2%、2.5% 及 3%, 照 “2.1” 项下方法制备 1 内水相增稠的多囊脂质体, 测定其包封率, 结果分别为 (74.2±3.0)%、(85.0±2.1)%、(87.2±1.8)%、(88.0±1.8)% 和 (88.2±1.5)% (n=6)。可见, 随大豆磷脂用量的增加, 包封率呈增加趋势, 但当大豆磷脂用量为 1.5% 以上时, 包封率增加不明显, 故选择大豆磷脂用量为 1.5%。

### 2.3.2 胆固醇用量

称取不同量的胆固醇, 使其在油相中的浓度分别为 0.5%、1%、1.5%、2% 及 2.5%, 照 “2.1” 项下方法制备 1 内水相增稠的多囊脂质体, 测定其包封率, 结果分别为 (62.0±4.4)%、(86.1±3.8)%、(88.0±4.0)%、(87.1±3.4)% 和 (85.3±3.3)% (n=6)。试验表明, 不加入胆固醇难以形成多囊脂质体, 胆固醇浓度达到 1% 及以上时, 包封率增加不明显, 且其用量过大也不利于多囊脂质体形成, 故选择胆固醇在有机相中的浓度为 1%。

### 2.3.3 十八胺用量

称取不同量的十八胺, 使其在油相中的浓度分别为 0.1%、0.2%、0.4%、0.6% 及 0.8%, 照 “2.1” 项下方法制备 1 内水相增稠的多囊脂质体, 测定其包封率, 结果分别为 (78.0±3.6)%、(81.8±2.8)%、(85.0±2.5)%、(88.8±3.1)% 和 (73.2±3.4)% (n=6)。可见, 随十八胺用量的增加, 包封率先增加后减小, 当十八胺用量为 0.6% 时, 包封率最高。

### 2.3.4 三油酸甘油酯用量

称取不同量的三油酸甘油酯, 使其在油相中的浓度分别为 0.1%、0.2%、0.4%、0.6% 及 0.8%, 照 “2.1” 项下方法制备 1 内水相增稠的多囊脂质体, 测定其包封率, 结果分别为 (64.8±3.7)%、(71.8±3.7)%、(80.0±3.8)%、(87.8±3.1)% 和

( $89.0\pm3.2\%$ ) ( $n=6$ )。可见,包封率随三油酸甘油酯用量增加而增大,其用量达到0.6%时,光学显微镜下可观察到油滴,提示三油酸甘油酯用量已达到饱和。

### 2.3.5 外水相辅助乳化剂的种类及浓度

分别选择不同浓度的L-赖氨酸(0.15%、0.3%、0.45%、0.6%、0.75%)和聚乙烯醇(0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%)为外水相辅助乳化剂,照“2.1”项下方法制备1内水相增稠的多囊脂质体,测定多囊脂质体包封率。结果表明,L-赖氨酸浓度分别为0.15%、0.3%、0.45%、0.6%和0.75%时,包封率分别为( $50.0\pm2.6\%$ )%、( $60.6\pm3.4\%$ )%、( $65.0\pm3.5\%$ )%、( $69.3\pm2.9\%$ )%和( $62.0\pm3.4\%$ )% ( $n=6$ );聚乙烯醇浓度分别为0.1%、0.2%、0.3%、0.4%和0.5%时,包封率分别为( $75.0\pm2.9\%$ )%、( $79.8\pm3.3\%$ )%、( $87.0\pm3.2\%$ )%、( $88.0\pm3.0\%$ )%和( $88.2\pm3.0\%$ )% ( $n=6$ )。可见,以聚乙烯醇为膜稳定剂制备的多囊脂质体包封率较高,故选择聚乙烯醇为膜稳定剂。由于外水相黏度随聚乙烯醇浓度的增加而不断增大,对有机溶剂的挥发不利,故选择聚乙烯醇浓度为0.5%。

### 2.3.6 外水相中葡萄糖的浓度

照“2.1”项下方法,分别以葡萄糖浓度为2%、3%、4%、5%和6%的外水相制备1内水相增稠的多囊脂质体,测定其包封率,结果分别为( $82.0\pm3.3\%$ )%、( $86.7\pm3.5\%$ )%、( $87.1\pm3.1\%$ )%、( $88.0\pm2.8\%$ )%和( $89.0\pm3.4\%$ )% ( $n=6$ )。可见,包封率随葡萄糖浓度的增加而增加,当葡萄糖浓度达到3%以上时,包封率变化不明显,本试验选择外水相葡萄糖浓度为3%。

### 2.3.7 内水相中HPMC的浓度

照“2.1”项下方法,在内水相HPMC浓度分别为0.05%、0.1%、0.2%、0.3%和0.4%的条件下制备1内水相增稠的多囊脂质体,测定其包封率,结果分别为( $77.2\pm4.3\%$ )%、( $79.8\pm3.4\%$ )%、( $85.0\pm3.9\%$ )%、( $90.7\pm3.3\%$ )%和( $88.1\pm3.4\%$ )% ( $n=6$ )。可见,包封率随HPMC浓度的增加呈先增大后减小的趋势,HPMC浓度达到0.3%时,包封率最高。

## 2.4 工艺因素考察

### 2.4.1 初乳化速度与时间的影响

预试验分别考察了不同的初乳化速度(1 000、1 500、2 000、2 500和3 000 r/min)及时间(4、6、8、10和12 min)对多囊脂质体包封率及粒径的影响。结果表明,随初乳化速度的增大及时间的延长,多囊脂质体粒径有减小的趋势,但包封率变化不明显(见表1)。本试验选择初乳化速度2 000 r/min、乳化时间8 min的条件制备多囊脂质体,所得制品粒度分布均一、重复性好。

表1 初乳化速度与时间对包封率和粒径的影响 ( $n=6$ )

Tab.1 Effects of Stirring Speed and Time on the Encapsulation Efficiency and Particle Size ( $n=6$ )

乳化速度/r·min <sup>-1</sup>	乳化时间/min	包封率/%	粒径/ $\mu\text{m}$
1 000	4	$89.5\pm2.6$	$34.8\pm6.4$
1 500	6	$89.3\pm2.2$	$30.6\pm5.7$
2 000	8	$89.7\pm3.0$	$24.3\pm5.2$
2 500	10	$90.3\pm3.1$	$23.4\pm5.0$
3 000	12	$89.5\pm2.6$	$24.0\pm5.8$

### 2.4.2 氮气流速的影响

照“2.1”项下方法,分别在氮气流速0、3、6、9和12 L/min的条件下制备1多囊脂质体,测得包封率分别为( $71.8\pm3.1\%$ )%、( $84.8\pm2.9\%$ )%、( $89.0\pm3.5\%$ )%、( $87.2\pm3.1\%$ )%和( $83.0\pm2.9\%$ )% ( $n=6$ ),可见氮气流速在3~12 L/min制备的多囊脂质体包封率变化不大,以6 L/min时制备的多囊脂质体包封率最高,因此选择氮气流速为6 L/min。

## 2.5 正交试验优化处方

根据处方单因素考察的试验结果,选择十八胺在有机相中的浓度(A)、三油酸甘油酯在有机相中的浓度(B)、HPMC在内水相中的浓度(C)作为考察因素,每因素设3个水平(表2),以1内水相增稠的多囊脂质体包封率(EE)为指标,按L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交设计表安排试验(正交试验结果存编辑部)。

极差分析表明,各因素对考察指标的影响大小顺序为A>B>C;方差分析结果表明,因素A对多囊脂质体包封率具有显著影响。在试验设计范围内优化得到的最佳条件为A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,即十八胺和三油酸甘油酯在有机相中的浓度为0.45%和0.7%、HPMC在内水相中的浓度为0.2%。

## 2.6 验证试验

表 2 正交试验因素与水平

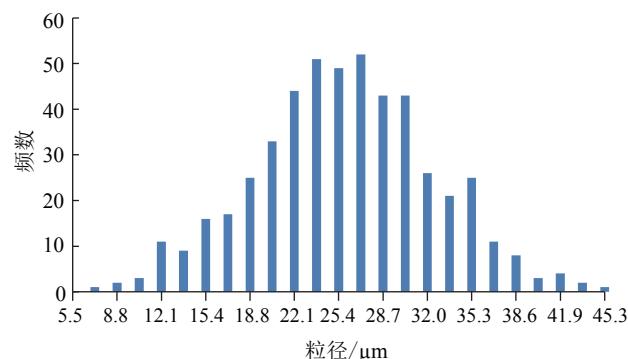
Tab.2 Factors and Levels for Orthogonal Design

水平	因素		
	A/%	B/%	C/%
1	0.30	0.30	0.1
2	0.45	0.50	0.2
3	0.60	0.70	0.3

分别称取大豆磷脂 0.075 g、胆固醇 0.050 g、十八胺 0.023 g 和三油酸甘油酯 0.035 g, 置烧杯中, 加入氯仿 5 ml 使溶解作为油相, 油相置冰浴中备用; 称取精氨酸 0.025 g、**1** 0.05 g 及 HPMC 0.01 g, 加入纯化水 5 ml 使溶解作为内水相, 内水相置冰浴中备用; 取葡萄糖 1.5 g 及聚乙烯醇 0.25 g 置烧杯中, 加入纯化水 50 ml 使溶解作为外水相, 外水相置冰浴中备用。

将油相与内水相混合, 冰浴条件下以 2 000 r/min 高速搅拌 8 min 制备 w/o 型初乳, 将外水相加入初乳, 冰浴条件下以 2 000 r/min 高速搅拌 5 s 制备 w/o/w 型复乳, 复乳立即置 37 ℃水浴中于 120 r/min 搅拌, 同时以 6 L/min 通入氮气, 至复乳浊度明显下降, 继续通氮气 5 min 即得 **1** 内水相增稠的多囊脂质体初悬液。取初悬液离心 (350×g) 5 min, 收集多囊脂质体部分, 依此法用 3% 葡萄糖溶液洗涤 3 次并稀释至适当浓度, 即得 **1** 内水相增稠的多囊脂质体混悬液。取 **1** 内水相增稠多囊脂质体混悬液, 照“2.2”

项下方法测定包封率及粒度分布。结果包封率为 (91.5±3.1)% (n=6), 平均粒径为 (25.0±6.2) μm, 粒度分布见图 1。

图 1 **1** 内水相增稠的多囊脂质体粒度分布图Fig.1 Particle Size Distribution of Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes of **1**

## 2.7 **1** 内水相增稠的多囊脂质体稳定性初步研究

除内水相不含 HPMC 外, 采用“2.6”项下的处方工艺制备 **1** 普通多囊脂质体。

取 **1** 普通多囊脂质体及内水相增稠多囊脂质体于室温放置, 分别于 0、10、30 d 在光学显微镜下拍摄 2 种多囊脂质体的照片 (图 2), 并分别于 0、5、10、15、30 d 测定其包封率, 2 种多囊脂质体包封率变化情况见图 3。

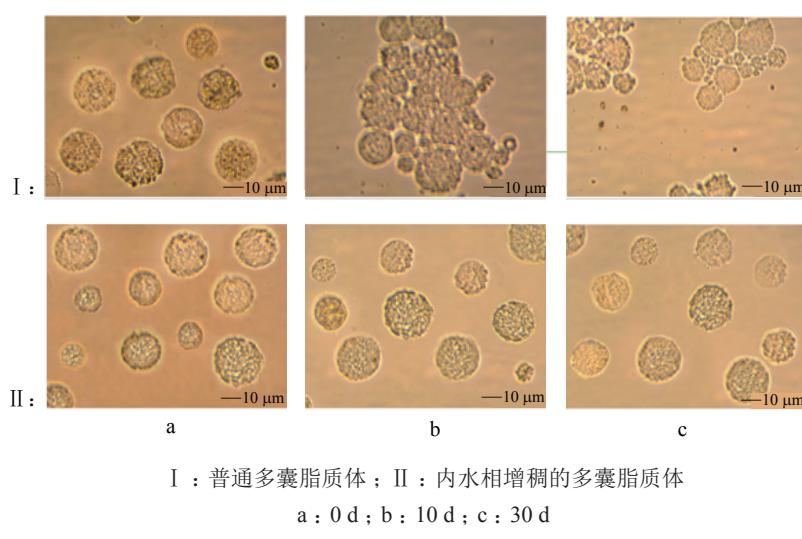
图 2 **1** 内水相增稠多囊脂质体与普通多囊脂质体室温放置期间的形态变化 (×400)

Fig.2 Morphological Changes of Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes and Multivesicular Liposomes Stored at Room Temperature (×400)

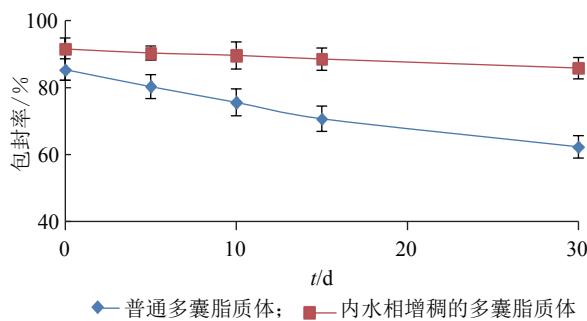


图 3 1 内水相增稠多囊脂质体与普通多囊脂质体室温放置期间的包封率变化图 (n=6)

Fig.3 Changes of Encapsulation Efficiencies of Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes and Multivesicular Liposomes Stored at Room Temperature (n=6)

由结果可见, 经室温放置 30 d, 1 内水相增稠多囊脂质体形态光滑圆整, 未见磷脂碎片, 包封率变化不明显; 1 普通多囊脂质体室温放置 5 d 可见大片颗粒聚集, 室温放置 30 d 可见许多磷脂碎片, 药物包封率下降明显。综合形态及包封率变化情况说明, 内水相增稠有利于提高多囊脂质体稳定性。

## 2.8 体外释放试验

以含 3% 葡萄糖的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (PBS) 为释放介质, 37 °C、50 r/min 条件下进行体外释药试验。分别取 1 普通多囊脂质体及内水相增稠多囊脂质体各 0.2 ml, 加等量无水乙醇溶解, 并用流动相稀释至 10 ml, 测定药物含量 ( $c_{\text{总}}$ )。分别取 1 普通多囊脂质体及内水相增稠多囊脂质体各 0.2 ml, 分别加入释放介质 5 ml 进行释放试验, 在 1、3、5、7、9、11、15 和 20 d 取样, 离心 (350×g) 5 min, 取上清液测定游离药物含量 ( $c_{\text{游}}$ )。绘制 2 种多囊脂质体的累积释放率 - 时间曲线。结果 (图 4) 显示, 1 内水相增稠多囊脂质体释药速率明显减慢。

## 3 讨论

在复乳法制备多囊脂质体的过程中, 由于内水相黏度较大, 增加了初乳化难度, 为了获得粒径均匀稳定的初乳, 本试验采用了较高的初乳化速度与较长的初乳化时间。曾分别采用二氯甲烷、氯仿及不同比例的氯仿:乙醚 (9:1、8:2 和 7:3) 作为有机溶剂制备油相, 照“2.1”项下方法制备 1

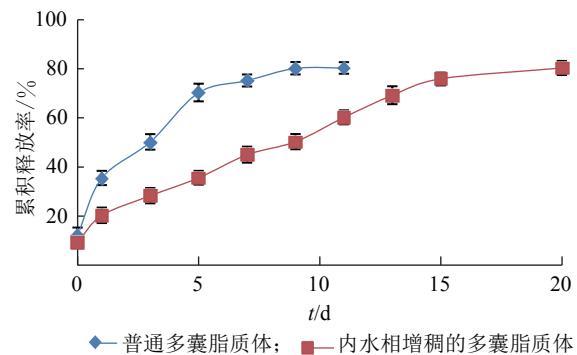


图 4 1 内水相增稠多囊脂质体与普通多囊脂质体的体外释放曲线 (n=6)

Fig.4 *In vitro* Release Profiles of Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes and Multivesicular Liposomes (n=6)

内相增稠的多囊脂质体。在制备过程中观察到, 以二氯甲烷为有机溶剂制备的初乳呈稠膏状, 黏度较大, 难以形成复乳; 以氯仿及不同比例的氯仿:乙醚为有机溶剂均可顺利制备出较高包封率的多囊脂质体, 但氯仿:乙醚体系的初乳制备难度较大, 这可能是因为强烈的初乳化条件导致局部温度升高, 致使少量乙醚挥发, 有机相体积减小, 最终导致 w/o 型初乳形成困难。因此, 选择氯仿作有机溶剂。也曾选用海藻酸钠作为内水相增稠剂, 结果表明制备出的多囊脂质体包封率低、稳定性差, 而采用 HPMC 作为内水相增稠剂可以制备出稳定性好、包封率高的多囊脂质体。

文献大多采用一种负电荷磷脂 (如棕榈酰磷脂酰甘油) 为膜稳定剂制备多囊脂质体, 旨在增加磷脂双分子层之间的静电斥力, 这类膜稳定剂效果好, 能显著提高复乳及多囊脂质体稳定性, 但成本较高。本试验对此进行改进, 采用十八胺为膜稳定剂成功制备了 1 多囊脂质体, 降低了成本。

## 参考文献:

- [1] KIM S, TURKER M S, CHI E Y, et al. Preparation of multivesicular liposomes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 728(3): 339-348.
- [2] MANTRIPRAGADA S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery [J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(5): 392-406.
- [3] WANG T, GAO L, QUAN D. Multivesicular liposome

- (MVL) sustained delivery of a novel synthetic cationic GnRH antagonist for prostate cancer treatment [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, **63**(7): 904-910.
- [4] GORFINE SR, ONEL E, PATOU G, et al. Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing hemorrhoidectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, **54**(12): 1552-1559.
- [5] 曾慧琳, 王姗姗, 符旭东. 盐酸罗哌卡因多囊脂质体含量及包封率测定[J]. 中国药师, 2015, **18**(1): 14-17.
- [6] CHEN C, HAN D, ZHANG Y, et al. The freeze-thawed and freeze-dried stability of cytarabine-encapsulated multivesicular liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2010, **387**(1/2): 147-153.
- [7] RUEDA DOMÍNGUEZ A, OLMOS HIDALGO D, VICIANA GARRIDO R, et al. Liposomal cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2005, **7**(6): 232-238.
- [8] HARTRICK C T, HARTRICK K A. Extended-release epidural morphine (DepoDur): review and safety analysis [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, **8**(11): 1641-1648.
- [9] 曾慧琳, 符旭东. 多囊脂质体在递药系统中的应用研究进展[J]. 中国药房, 2014, **25**(37): 3526-3528.
- [10] LANGSTON M V, RAMPRASAD M P, KARARLI T T, et al. Modulation of the sustained delivery of myelopoietin (Leridistim) encapsulated in multivesicular liposomes (DepoFoam) [J]. *J Controlled Release*, 2003, **89**(1): 87-99.
- [11] YE Q, ASHERMAN J, STEVENSON M, et al. DepoFoam technology: a vehicle for controlled delivery of protein and peptide drugs [J]. *J Controlled Release*, 2000, **64**(1/3): 155-166.
- [12] SHARMA A, SHARMA U S. Liposomes in drug delivery: Progress and limitations [J]. *Int J Pharm*, 1997, **154**(2): 123-140.

~~~~~

#### P49-38 用作局部给药系统的水凝胶、油凝胶和生物凝胶的评价

HAMED R 等 [Drug Dev Ind Pharm, 2018, **44**(9): 1488]

以非甾体抗炎药布洛芬为模型药, 制备了不同类型的凝胶制剂(水凝胶、油凝胶和生物凝胶), 用于局部给药治疗牙周炎。采用应力控制流变仪考察了所制备凝胶的流变学性质(流动行为、黏弹性和生物黏附性)。结果显示, 各凝胶剂的黏度和黏弹性依序为油凝胶>生物凝胶>水凝胶。在生物黏附性考察中, 黏蛋白分散体与布洛芬水凝胶基质之间存在频率依赖性相互作用, 在1和10 rad/s时的 $\Delta G'$ 为-31和+53 Pa; 黏蛋白分散体与布洛芬油凝胶基质之间存在强烈的正相互作用, 在1和10 rad/s时的 $\Delta G'$ 为+6 000和+130 667 Pa; 黏蛋白分散体与布洛芬生物凝胶基质之间则为负相互作用, 在1和10 rad/s时的 $\Delta G'$ 为-59 000和-793 759 Pa。采用Franz扩散池考察各凝胶剂中布洛芬的体外释放行为。结果表明, 水凝胶、油凝胶和生物凝胶中布洛芬的6 h累积释放率分别为( $59.5\pm2.2$ )%、

( $80.6\pm3.9$ )%和( $94.6\pm3.2$ )%。

[王盈编译]

#### P49-39 多佐胺纳米脂质体长效眼部给药系统的评价

KOUCHAK M 等 [Drug Dev Ind Pharm, 2018, **44**(8): 1239]

采用薄膜水合法制备了载多佐胺的纳米脂质体并进行表征。再以20名原发性开角型青光眼或眼高压(双眼)患者为试验对象, 给予自制长效多佐胺纳米脂质体组或市售多佐胺滴眼液, 对比两组患者在0、14和28 d时的眼内压, 以及不良反应发生情况。结果显示, 两种制剂均能使受试者的眼内压下降, 并且自制纳米脂质体使眼内压下降的幅度显著大于对照组( $P<0.05$ ); 此外, 自制品的安全性良好。本品角膜渗透量高的原因可能与脂质体的磷脂双层和生物膜的相似性较高、制品粒径小以及表面荷正电有关。

[王盈编译]

## Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes

LI Haigang, XU Jiamin, XU Kang

(Pharmacy School of Linyi University, Linyi 276000)

**ABSTRACT:** Multivesicular liposomes (MVL), an effective sustained-delivery system, consist of numerous non-concentric closely-packed internal aqueous chambers separated by lipid bilayer. However, the physical and chemical instabilities (leakage of the encapsulated drug, vesicle aggregation and hydrolysis of phospholipids) of multivesicular liposomes are major problems during the preparation, storage and usage due to their aqueous state. In this study, scutellarin was selected as a model drug and scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs) were prepared by double emulsion method. In this formulation, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) was encapsulated into its internal aqueous chambers as a thickener, which was supposed to reduce the fluidity of the interior aqueous phase and enhance mechanical strength of internal chambers, thereby avoiding rupture/aggregation of internal aqueous chambers. The process and formulation were optimized by single factor test and orthogonal experiment with encapsulation efficiency as the index. The results showed that the encapsulation efficiency was the highest when the first emulsifying time was 8 min and the nitrogen flow rate was 6 L/min. The optimal formulation was as follows: the HPMC concentration in the internal aqueous phase was 0.2%; the concentrations of soy lecithin, cholesterol, triolein, octadecyl amine in oil phase were 1.5%, 1%, 0.7% and 0.45%, respectively; the concentrations of polyvinyl alcohol and glucose in the external water phase was 0.5% and 3%, respectively. The encapsulation efficiency and particle size of SITMVLs and the common scutellarin multivesicular liposomes (SMLVs) which had no HPMC in the internal aqueous chamber were compared to evaluate the preliminary stability of SITMVLs. The results showed that the shapes of SITMVLs were smooth and spherical during the storage at room temperature for 30 d, and no debris was observed in the light micrographs. Moreover, the changes of encapsulation efficiency for SITMVLs was also unobvious. Finally, the drug release from SITMVLs was significantly slower than that of SMLVs in pH 6.8 phosphate buffer containing 3% glucose.

**Key Words:** scutellarin; multivesicular liposome; double emulsion method; internal phase thickened

