

麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的研究

宋洪涛^{1*}, 郭涛¹, 张汝华², 马燕², 李锐², 毕开顺²

(1. 沈阳军区总医院药剂科, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 制备麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸并进行体内外考察。方法 分别以 HPMC, Eudragit L-30D-55 和 Eudragit L100-Eudragit S100(1:5) 为包衣材料制备 pH 依赖型梯度释药微丸, 并进行体外释放度、胃肠道转运和体内药代动力学研究。结果 冰片和人参总皂苷体外释放度的 f_2 值为 79.6, 3 种包衣微丸分别在胃、十二指肠和空回肠部崩解, 由 3 种微丸组成的缓释胶囊中冰片的 T_{max} 与原剂剂相近, 而 C_{max} 明显降低, 相对生物利用度为 96%。结论 缓释胶囊中的冰片和人参总皂苷在体外可同步缓释, 在体内具有 pH 依赖性崩解溶解的特征, 冰片作为指标性成分具有梯度缓释的药代动力学特点。

关键词: 复方中药; 缓释; 麝香保心微丸; pH 依赖型梯度释药系统; 胃肠道转运; 人体内药代动力学

中图分类号: R943.41; R289; R969.1 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2002)10-0812-06

麝香保心丸由麝香、人参、冰片、苏合香脂等 7 味中药组成, 有芳香温通、益气强心之功, 现代临床多用于心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗塞。但由于该制剂现行生产工艺除人参为水提物外, 其余均以原药材直接入药, 泛制成丸, 故存在制备和贮运过程中稳定性差、起效时间较慢、持效时间短等问题, 而且该制剂一日服用 3 次, 给患者服药带来不便, 部分患者服用后有口干、头胀、头痛等副作用^[1]。为提高制剂的稳定性, 提高其疗效, 降低副作用, 减少服药次数, 本文将原处方中的 7 味药材提取精制, 用 β -环糊精包合易挥发不稳定成分后制成微丸剂, 依据人体胃肠道自然的生理条件, 用可在不同 pH 条件下溶解的辅料作为包衣材料, 制备成 pH 依赖型包衣微丸, 使微丸在人体胃肠道转运, 并在不同的生理部位梯度释药, 达到缓释目的。为考察麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的体内外行为, 本文以脂溶性成分冰片和水溶性成分人参总皂苷为测定指标, 对其进行了体外释放度研究, 以考察复方中药的各成分在缓释的同时是否达到同步释放; 用 γ -闪烁显像追踪技术观察其在健康志愿者胃肠道的转运和崩解情况; 由于制剂中除冰片外的其他指标性成分如麝香酮、桂皮酸、桂皮醛、酯蟾毒配基、华蟾酥毒基和人参皂苷 R_b 等的含量甚低, 在体内检测不到, 故

本文仅以冰片为检测指标用气相色谱法进行了人体内的药代动力学研究。

材料与方 法

材料与仪器 麝香保心微丸, 自制; Eudragit L-30D-55, Eudragit L100, Eudragit S100 型甲基丙烯酸树脂, 德国 Röhm 公司; 60RT5 型羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 粘度 5×10^{-3} Pa·s), 山东肥城瑞泰精细化工有限公司; D₀₁ 型大孔吸附树脂, 天津制胶厂; 冰片、人参皂苷 R_e , 中国药品生物制品检定所; ^{99m}Tc, 北京原子能所-无锡原子医学研究所; 试剂均为分析纯。GC-9A 型气相色谱仪, 日本岛津; UV-160A 型紫外分光光度计, 日本岛津; ZRD6-A 型药物智能溶出度仪, 上海黄海药检仪器厂; TGL-16B 型高速台式离心机, 上海安亭科学仪器厂; YKH-II 型液体快速混合器, 江西医疗器械厂; AS5150A 型超声波清洗机, 天津奥特塞恩斯仪器有限公司; 微型流化床式包衣机, 自制; 单光子发射断层扫描仪 (SPECT), 德国 Siemens。

麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的制备 将适量麝香保心微丸 (18 ~ 26 目) 加入微型流化床式包衣机的流化室内, 分别用 8% HPMC 水溶液、8% Eudragit L30-D-55 水分散体 (增塑剂为柠檬酸三乙酯, 用量为 Eudragit L30-D-55 的 3%) 和 8% Eudragit L100-Eudragit S100(1:5) 水分散体 (增塑剂为柠檬酸三乙酯, 用量为 Eudragit L100-Eudragit S100 的 50%)

收稿日期: 2001-11-27.

基金项目: 辽宁省博士启动基金项目 (2001102042).

* 通讯作者 Tel: (024)23051749, Fax: (024)23891093,

E-mail: sohoto@sohu.com

进行包衣,包衣增重分别为 2%,30%和 36%,包衣完成后取出包衣微丸,置 40℃恒温箱内烘干 2 h,即得。

冰片的体外释放度测定 按《中国药典》(2000年版二部)附录 XC 溶出度测定法第三法装置,将溶出杯密闭,温度(37±0.5)℃,转速 100 r·min⁻¹,释放介质 300 mL,将 3 种包衣微丸按等比例混匀后装入胶囊,依次在 pH 1.2、pH 6.6 和 pH 7.5 分别实验 2、1 和 3 h,并分别于设定时间经 0.8 μm 的微孔滤膜滤过取样 1.0 mL,同时补加 1.0 mL 同温介质。精密吸取样品溶液 0.7 mL,精密加入萘乙酸乙酯溶液(0.02 mg·mL⁻¹) 0.3 mL,涡旋混匀 5 min,5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,吸取上清液 1 μL 进样,进行 GC 测定^[2]。以样品中实际含量为 100%,计算冰片的累积释放百分率。

人参总皂苷的体外释放度测定 实验方法同上,取样量为 2.0 mL,同时补加 2.0 mL 同温介质。样品溶液用 10 mL 氯仿分 3 次萃取,弃去氯仿液,水溶液过已净化处理过的氧化铝 D₁₀₁ 型大孔吸附树脂柱,用水冲洗后再用 70%乙醇洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加入 5%香草醛-冰醋酸溶液 0.2 mL,高氯酸 0.8 mL,于水浴 60℃保温 15 min,取出,置冰浴中冷却 2~3 min,再加入冰醋酸 5 mL,摇匀,随行试剂空白,在 560 nm 波长处测定吸光度^[2],以样品中实际含量为 100%,计算人参总皂苷的累积释放百分率。

含有示踪剂的 pH 依赖型梯度释药微丸的制备 用注射器吸入一定量 ^{99m}Tc 溶液,将其加入到 HPMC 包衣液中,取适量麝香保心微丸于自制微型流化床式包衣机上进行包衣,包衣液用完后换用未加 ^{99m}Tc 的同一种包衣液继续包衣 2 min,即为 HPMC 包衣微丸(称为 I 丸)。取部分已包有 ^{99m}Tc 的包衣微丸,分别用 Eudragit L-30D-55 水分散体和 Eudragit LI 00-Eudragit SI 00 (1:5) 水分散体进行包衣(分别称为 II 丸、III 丸)。将 I、II、III 3 种微丸(放射性强度为每丸 400 Bq) 分别封存于铅罐中备用。

pH 依赖型梯度释药微丸在健康志愿者胃肠道内的转运和崩解 6 名健康志愿者,平均年龄(23.8±2.1)岁,平均体重(59.6±9.3) kg,胃肠功能正常,服药前二周及实验期间不吸烟、不饮酒、未接触或服用其他放射性材料。将志愿者随机分为 2 组,分别在禁食 12 h 后和服用等量标准餐后即刻服用 III 丸(装入胶囊中),每人 100 mg,用低强度 ^{99m}Tc 温开水 200 mL 吞服,受试者取卧姿于探头前,服药后立即

用 ECT 机观察,拍摄照片记录微丸在体内运转的时间和位置。隔周后交叉实验。再隔 1 周后,每组的 3 名志愿者分别服用 I、II、III 丸(装入胶囊中),每人 1 丸,观察方法同前,记录微丸在体内崩解的时间和位置。

冰片的人体药代动力学 受试对象:男性健康志愿者 6 名,平均年龄(22.6±1.6)岁,平均体重(60.5±7.2) kg,经心电图和肝功能等检查均健康正常。实验前让受试者了解药物作用和实验目的,并签署知情同意书,实验前二周及实验期间不吸烟、不饮酒、不服用任何其他药物。

服药方法 受试者随机分为 2 组,于实验前 12 h 禁食、不禁水,过夜,早晨空腹口服单剂量药物,用 200 mL 温开水送服,4 h 后进标准餐。第 1 组口服麝香保心丸(含冰片量 500 mg),第 2 组口服麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸(将 3 种包衣微丸按等比例混匀后装入胶囊,含冰片量 500 mg),1 周后进行交叉实验。

血样采集 实验前,在受试者前臂埋植静脉套管针,于服药前和服药后的设定时间采血 2.5 mL,置于肝素化离心管中,2 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离上清血浆,置于 -40℃冰箱中保存。

血浆样品的处理及测定 取肝素抗凝血浆 1.0 mL,加入萘内标溶液(0.1 mg·mL⁻¹) 10 μL,混匀,加入饱和 NaCl 溶液 0.1 mL 及正己烷-二氯甲烷(9:1) 3 mL,涡旋混匀 5 min,2 500 r·min⁻¹ 离心 10 min,置 -30℃冰箱内冷冻,待血浆层结冰后,取出,倾出上清液,于 N₂ 下吹至约 50 μL,吸取 1 μL 进行 GC 测定。色谱条件:CPB-20-M25-025 石英弹性毛细管柱(25 m×0.22 mm ID),气化室温度 220℃,检测器温度 220℃,柱初温 80℃,保持 1 min 后程序升温至 150℃,升温速率 6℃·min⁻¹,氮气压力 5.4×10⁴ Pa,氢气压力 5.4×10⁴ Pa,空气压力 4.9×10⁴ Pa。冰片与内标的峰高比(Y)对质量比(X)的回归方程为:Y = 0.7543 X - 0.01576 (r = 0.9997, n = 7),线性范围为 0.05~5.0 μg·mL⁻¹。本法平均回收率为(97.3±1.9)%,日内和日间相对标准偏差分别小于 2.2%和 4.8%,最低检出限为 20 ng·mL⁻¹。

药代动力学参数 将测得的麝香保心丸中冰片的平均药时曲线用 3P87 软件进行曲线拟合,本文选择二室模型计算各受试者的药代动力学参数。用统计矩法计算药物在体内的平均驻留时间(MRT);用梯形法计算药时曲线下面积(AUC)并计算相对生物利用度。

结 果

1 冰片和人参总皂苷体外释放的相关性

f_2 是一种较好的区分释放度差异的方法^[3-5], 当 f_2 值在 50 ~ 100 时两种制剂释放度相似。计算 f_2 的公式如下:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n W_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

其中, R_t 为对照制剂 t 时间的累积释药百分率, T_t 为试验制剂 t 时间的累积释药百分率, n 为释放度试验的取样次数, W_t 为权重因子(所有数据点同等对待时 $W_t = 1.0$)。

在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸中冰片和人参总皂苷的释放度结果见表 1。结果表明, 人参总皂苷与冰片释放度的 f_2 值为 79.6, 二者在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下的释放度相似。

Table 1 Released percentage of borneol and total ginsenoside from heart protecting musk sustained-release capsule in the simulated gastrointestinal pH conditions ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Time / min	Released / %	
	Borneol	Total ginsenoside
0	0	0
5	4.7 ± 1.4	10.1 ± 0.7
10	15.6 ± 2.5	21.8 ± 2.3
20	27.3 ± 1.7	29.2 ± 2.2
30	30.6 ± 1.6	30.1 ± 1.6
60	30.9 ± 1.1	31.2 ± 1.4
120	31.3 ± 1.1	31.7 ± 1.9
130	33.7 ± 1.9	32.6 ± 1.5
140	52.5 ± 2.8	54 ± 3
150	58.6 ± 2.8	60.1 ± 2.7
180	62.4 ± 1.5	63.8 ± 1.1
200	63.6 ± 1.4	64.1 ± 1.2
220	83.8 ± 2.3	84.8 ± 2.9
240	91.7 ± 1.8	93.8 ± 2.5
270	95.8 ± 2.1	97.6 ± 1.8
300	97.2 ± 1.2	98.2 ± 1.1
360	98.2 ± 1.0	99.7 ± 1.4

2 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的转运和崩解

对健康志愿者胃肠道 γ -闪烁显像示踪结果表明, I 丸服药后, 在胃内可见一亮点, 因 I 丸是装在胶囊内吞服的, 故微丸服用后并没有立即崩解, 而是在胶囊溶开后才能崩解溶散, 20 min 后, 亮点消失, 说

明 I 丸在胃内已崩解溶散(图 1)。II 丸、III 丸在胃内均为一亮点, 当 II 丸从十二指肠向空肠转移时, 亮点逐渐消失, 说明 II 丸在该处已崩解溶散(图 2), III 丸在空回肠部慢慢消失, 说明 III 丸在该处崩解溶散(图 3)。研究结果尚表明, 众多微丸在胃肠道内的转运并不是以一团块的方式运转, 而是呈一弥散状态, 在禁食状态和服用标准餐后, 微丸胃排空 50% 的时间分别为 (99 ± 46) min 和 (169 ± 46) min, 小肠转运时间分别为 (182 ± 51) min 和 (187 ± 57) min。

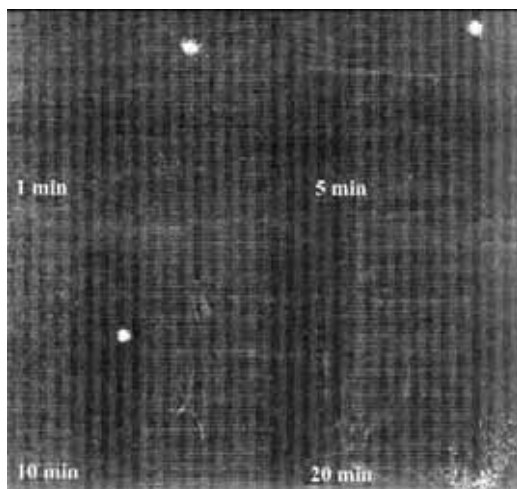


Figure 1 Gastrointestinal transit and *in vivo* disintegration of the pellets coated with HPMC in volunteer

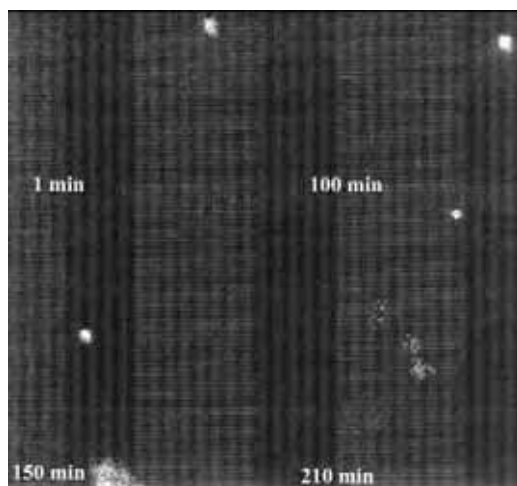


Figure 2 Gastrointestinal transit and *in vivo* disintegration of the pellets coated with Eudragit L-30D-55 in volunteer

3 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸中的冰片在健康志愿者体内的药代动力学

健康志愿者口服麝香保心丸后冰片和 pH 依赖型梯度释药微丸的平均血药浓度-时间曲线见图 4,

应用 3P87 实用药物动力学计算机程序进行处理, 判定其体内过程为双隔室模型, 其药物动力学参数见表 2。应用统计矩方法计算的两种制剂的药代动力学参数见表 3。

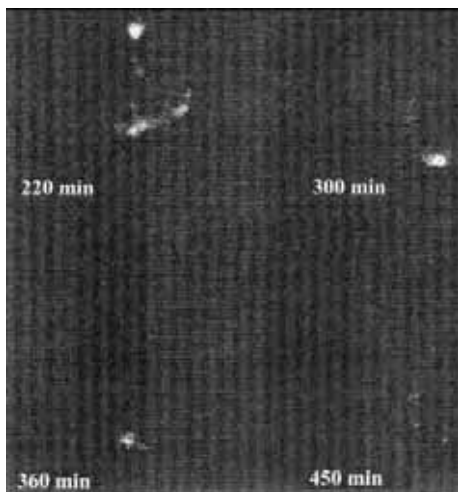


Figure 3 Gastrointestinal transit and *in vivo* disintegration of the pellets coated with Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) combinations in volunteer

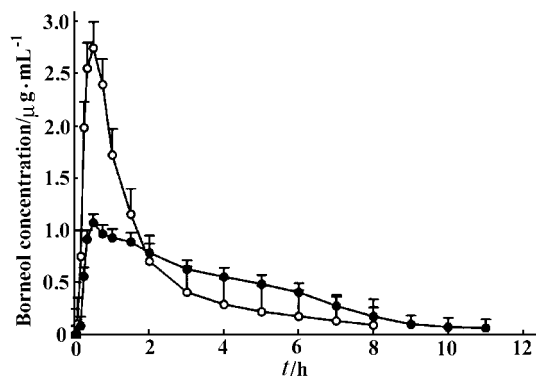


Figure 4 Mean borneol plasma concentration-time profiles following oral administration of heart-protecting musk pills (○-○) and pH dependent gradient-release pellets (●-●) in fasted state

Table 2 Pharmacokinetics parameters of borneol in 6 healthy volunteers after a single oral dose of heart-protecting musk pills ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Parameter	Value	Parameter	Value
$A/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.6 ± 1.3	$t_{1/2(\text{Ka})}/\text{h}$	0.18 ± 0.04
α/h^{-1}	2.2 ± 1.0	K_{21}/h^{-1}	0.46 ± 0.24
$B/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.7 ± 0.4	K_{10}/h^{-1}	1.1 ± 0.3
β/h^{-1}	0.22 ± 0.09	K_{12}/h^{-1}	0.9 ± 0.6
K_{α}/h^{-1}	4.0 ± 0.8	$\text{AUC}/\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	5.2 ± 1.1
$T_{1\alpha}/\text{h}$	0.12 ± 0.026	T_{max}/h	0.50 ± 0.11
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	0.37 ± 0.17	$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.8 ± 0.7
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	3.8 ± 2.2		

Table 3 The statistical moments of borneol in 6 health volunteers after a single oral administration of heart-protecting musk pills or heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets in fasted state ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

Parameter	Heart-protecting musk pills	Heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets
$\text{AUC}/\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	5.1 ± 1.3	4.9 ± 1.3
$\text{AUMC}/\text{h}^2\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	13 ± 3	20 ± 5
MRT/h	2.61 ± 0.23	4.0 ± 0.4
T_{max}/h	0.5 ± 0.11	0.56 ± 0.16
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.8 ± 0.7	1.1 ± 0.3
$F_{\text{rel}}/\%$	100	96 ± 6

讨 论

已有文献^[6,7]报道, 胃内的 pH 值一般在 1.2 ~ 5, 十二指肠、空肠、回肠和结肠 pH 值分别为 6.6 ± 0.5 , 7.4 ± 0.4 , 7.5 ± 0.5 和 6.6 ± 0.7 。微丸的平均胃排空时间在禁食状态下一般为 1 ~ 3 h, 标准餐后一般为 2 ~ 4 h; 小肠平均转运时间一般为 3 h 左右, 禁食与否对微丸的小肠转运时间影响不大^[8]。为此, 我们根据人体自然的生理条件, 用 pH 依赖型辅料作为包衣材料^[9,10], 制备了二种包衣微丸, 一种采用 Eudragit L-30D-55 包衣, 在 $\text{pH} \geq 5.5$ 时溶解, 以期在十二指肠部位崩解释药; 一种用 Eudragit L100 与 Eudragit S100 的混合物(1:5) 作为包衣材料, 使其在 $\text{pH} \geq 6.8$ 时溶解, 以期在空回肠部位崩解释药。另外一部分微丸包以水溶性辅料 HPMC, 以期在胃内迅速崩解释药, 上述 3 种微丸按一定比例混合装入胶囊中, 制备成一种含有速释部分的具有 pH 依赖性的梯度缓释制剂。从而可使整个方剂在推荐的给药间隔内于不同时间分步完整释放, 保证了在缓释过程中方剂的完整性, 遵循了中医用药的整体观, 符合中医用药的基本理论。

由于 pH 依赖型梯度释药微丸的释药是受 pH 控制的, 微丸包衣层一旦溶解, 其中的理化性质不同的各药物即可迅速释放, 通过在模拟人体胃肠道 pH 变化条件下的释放度实验证明, 水溶性的人参总皂苷与脂溶性的冰片的释放度 f_2 值为 79.6, 二者释放度相似, 由此也可以推测, 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸中性质差异很大的各种成分基本上可以在缓释的同时达到同步释放, 从而使最初的设想得以实现。

人体内 γ -闪烁显像示踪研究显示, 微丸在胃和

小肠的转运时间于禁食状态下约为 5 h, 标准餐后约为 6 h, HPMC 包衣微丸在胃中可迅速崩解, Eudragit L30D55 包衣微丸在十二指肠崩解, 而 Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) 包衣微丸在空回肠部崩解。

体内药代动力学实验结果表明, 麝香保心丸中冰片的体内过程为双隔室模型, 冰片在体内能迅速吸收并很快消除, 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸中冰片的体内过程较为复杂, 由于其在体内具有 pH 依赖性质的梯度释药特征, 从而使冰片的药时曲线出现了双峰或三峰现象。从药时曲线可以看出, 其 T_{max} 与原丸剂相近, 而 C_{max} 明显降低, 血药浓度较平稳, 相对生物利用度为 96%。整个药时曲线相当于分剂量多次给药, 达到了缓释目的。

REFERENCES:

- [1] Wang SY, Dai RH, Jin C, *et al.* Clinical observation of Shexiang Baoxinwan for treatment of coronary heart disease with angina pectoris [J]. *Chin J Integr Med* (中国中西医结合杂志), 1996, **16**(12): 717 - 720.
- [2] Song HT, Guo T, Zhang RH, *et al.* Studies on release *in vitro* of heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, **32**(11): 978 - 981.
- [3] Pillay V, Fassihi R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method [J]. *J Controlled Release*, 1998, **55**(1): 45 - 55.
- [4] Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Technol*, 1996, **20**(6): 64 - 74.
- [5] Polli JE, Rekhi GS, Augsburger LL, *et al.* Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1997, **86**(6): 690 - 700.
- [6] Evans DF, Pye G, Bramley R, *et al.* Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects [J]. *Gut*, 1988, **29**(8): 1035 - 1041.
- [7] Peter JW, Lisbeth I. Colonic drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1997, **23**(9): 893 - 913.
- [8] Clarke GM, Newton JM, Short MB. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density [J]. *Int J Pharm*, 1995, **114**(1): 1 - 11.
- [9] Khan MZI, Prebeg Z, Kurjakovic N. A pH dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. I. Manipulation of drug release using Eudragit L100-55 and Eudragit S100 combinations [J]. *J Controlled Release*, 1999, **58**(2): 215 - 222.
- [10] Khan MZI, Stedul HP, Kurjakovic N. A pH dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. Manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, **26**(5): 549 - 554.

STUDIES ON HEART-PROTECTING MUSK pH DEPENDENT GRADIENT-RELEASE PELLETS

SONG Hong-tao¹, GUO Tao¹, ZHANG Ru-hua², MA Yan², LI Xian², BI Kai-shun²

(1. Department of Pharmacy, Shenyang Military General Hospital, Shenyang 110016, China;
2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets and investigate the drug release *in vitro* and *in vivo*. **METHODS** The pH dependent gradient-release pellet system was prepared by using HPMC, Eudragit L-30D55 and Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) combinations as coater. The release of borneol and total ginsenoside from pH dependent gradient-release pellets were determined according to the method of Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2000) in the simulated gastrointestinal pH conditions. The gastrointestinal transit and disintegration of pellets was investigated by using γ -scintigraphic trace in volunteers. The pharmacokinetics of borneol of heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets was studied in 6 healthy volunteers by GC methods. **RESULTS** The f_2 value of release data of borneol and total ginsenoside of the heart-protecting musk pH dependent gradient-release pellets was 79.6 in the simulated gastrointestinal pH conditions. The γ -scintigraphic trace evaluation demonstrated that the pellets coated with HPMC, Eudragit L-30D55 or Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) combinations can disintegrate in stomach, duodenum and jejunum or ileum. The gastrointestinal transit time of pellets was about 5 hours in fasted state and about 6 hours in fed state. The concentration-time curves of borneol of heart-protecting

musk pills fit in two-compartment model. The pharmacokinetics data showed that borneol had a short time of absorption and elimination. The mean residence time (MRT) of borneol of heart-protecting musk pills was 2.61 hours. The plasma concentration of borneol of heart-protecting musk sustained-release capsule which consisted of three kinds of pellets coated with HPMC, Eudragit L-30D-55 or Eudragit L100-Eudragit S100 (1:5) combinations was steadier than those of heart-protecting musk pills, its C_{\max} was lower than and T_{\max} was near to those of heart-protecting musk pills, its MRT was 4.0 hours, and its relative bioavailability was 96%. **CONCLUSION** The lipidsoluble borneol and watersoluble total ginsenoside of heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets can release simultaneously while sustained-releasing *in vitro*. The heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets had the characteristics of pH-dependent gradient-releasing and disintegration while transiting in gastrointestinal tract. A characteristic of gradient-sustained-release was shown in the concentration-time curves of borneol of heart-protecting musk sustained-release capsule in volunteers.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine compound recipe; sustained-release; heart-protecting musk pellet; pH-dependent gradient-release system; gastrointestinal transit; human pharmacokinetics