



· 制剂 ·

交泰丸有效部位自微乳系统的体内外评价

杨丽娟¹, 刘起华², 黄果¹, 张瑞¹, 张玉杰^{1*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102; 2. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 目的: 对交泰丸有效部位自微乳化释药系统质量及大鼠在体肠吸收进行评价。方法: 考察交泰丸有效部位自微乳液的外观、自微乳化后微乳粒径分布、外观、形态、类型、自乳化时间、药物含量及自微乳、微乳化后的稳定性; 以黄连总碱为指标, 运用大鼠在体肠回流模型, 分析比较交泰丸有效部位制备自微乳前后对大鼠在体肠吸收的改善。结果: 交泰丸有效部位自微乳化后微乳平均粒径为 34.12 nm, 可在 3 min 内基本乳化完全; 自微乳液在室温下放置 3 个月较稳定; 自微乳化后的微乳液在 37 °C 下 0.1 mol · L⁻¹ HCl 溶液中放置 8 h, 交泰丸有效部位自微乳液与有效部位溶液剂比较, 黄连总碱在体肠灌流液中的相对剩余百分含量 (*T*) 和表观吸收速率常数 (*K_a*) 值均获得明显提高 (*P* < 0.01), 前者的 *K_a* 是后者的 152.6%。结论: 自微乳化给药系统能显著改善交泰丸有效部位中黄连总碱大鼠小肠吸收, 增加肉桂油在制剂中的稳定性。适合难溶性和难吸收药物的口服吸收, 提高其生物利用度, 是具有良好应用前景的中药制剂新剂型。

[关键词] 交泰丸; 有效部位; 黄连总碱; 自微乳系统; 体内外评价; 肠吸收

交泰丸方出自明·韩懋《韩氏医通》, 由黄连、肉桂 2 味药组成, 是经典的治疗心肾不交型失眠的中药方剂。交泰丸镇静催眠的成分主要在于黄连生物碱, 肉桂成分在其中发挥协同作用^[1]。然而, 黄连生物碱水溶性差, 口服生物利用度很低, 黄连生物碱又是肠道 P-糖蛋白的底物, 外排作用造成其吸收减少^[2-3]。同时, 交泰丸中肉桂主要成分桂皮醛不稳定, 易氧化, 易挥发。故本研究在交泰丸有效部位自微乳化释药系统处方和制备工艺研究的基础上, 对其理化性质和大鼠在体吸收特性进行研究。

1 材料

HP-1100 系列高效液相色谱仪 (四元梯度洗脱系统, 在线真空脱气机, DAD 型检测器, Agilent 色谱工作站, 7725i 手动进样器); 精密电子天平 (ER-182A 型, 日本 A&D 公司); 电子天平 (T-500 型, 常熟双杰测试仪器厂); 紫外-可见分光光度计 (U-2000 型, 日本日立公司); 超声波清洗器 (舒美 KQ218 型, 昆山市超声仪器有限公司); 电热恒温水箱 (CU420 型, 上海一恒科学仪器有限公司); 数显恒温磁力搅

拌器 (荣华 85-2 型, 江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司); 透射电子显微镜 (JEOL1230, 日本); 马尔文粒度分析仪 (Zetasizer Nano-ZS, 英国); 江南 RXZ 智能型人工气候箱 (宁波江南仪器厂); 电子蠕动泵 (DDB-300 型, 上海之信仪器有限公司)。

黄连总碱 (自制, 总碱质量分数 79.47%); 肉桂挥发油 (武汉远城科技发展有限公司, 桂皮醛质量分数 > 85%); 盐酸小檗碱和桂皮醛对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号分别为 110713-200208, 110710-200714); 聚氧乙烯醚 (40) 氢化蓖麻油 (Cremophor RH40, 德国 Basf 公司); 辛酸/癸酸甘油三辛癸酸酯 (GTCC, 英国 Croda 公司); 水为纯净水; 乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析纯。

SD 大鼠, 体重 (250 ± 10) g, 雄性, 北京维通利华实验动物中心, 合格证号 SCXK (京) 2007-0001。

2 方法

2.1 交泰丸有效部位自微乳的制备

称量丙二醇, 按质量分数 3% 加入黄连总碱, 超声使完全溶解, 再依次加入 Cremophor RH40 (50 °C 下熔融) 和 GTCC, 然后加入肉桂油 [GTCC- Cremophor RH40-丙二醇-黄连总碱-肉桂油 (以桂皮醛含量计) (20: 50: 30: 3: 0.6)], 混合均匀, 即得到澄清透明的交泰丸有效部位自微乳。

2.2 自微乳理化性质测定

[稿件编号] 20090903002

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30672585)

[通信作者] * 张玉杰, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 84738618, E-mail: zhyj227@126.com



2.2.1 外观和形态 交泰丸有效部位自微乳液为澄清透明的棕红色液体。取该自微乳液适量滴于10倍的37℃蒸馏水中,轻轻摇匀1 min,点样于铜网上,用1%磷钼酸溶液负染,透射电镜观察微乳微观形态。

2.2.2 粒径分布 取适量自微乳,滴入50倍37℃蒸馏水中,轻轻振摇,形成交泰丸微乳液,用粒度分析仪测定37℃下粒径。

2.2.3 微乳类型的判定 通过染色法^[4]鉴别微乳类型,取自微乳适量,加适量水轻微搅拌使形成微乳,同时分别加入油性染料苏丹红和水溶性染料溶液各2滴,静止放置,观察2种染料(红色和蓝色)在微乳中扩散速度的快慢以及外观的变化。

2.2.4 自乳化时间的测定^[5,6] 取交泰丸有效部位自微乳0.4 g,加入450 mL 37℃ 0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液中,100 r·min⁻¹温和搅拌,于0.5,1,1.5,2,3,4,5,6,7,9,11,13,15 min定时取样,于500 nm处测定吸光度A,平行测定5份,以15 min测得的A₀作为100%,求出各时间点A的相对百分数A/A₀,以各时间点的A/A₀对时间作图。

2.3 紫外分光光度法测定自微乳中黄连总碱含量

2.3.1 测定波长的选定 取盐酸小檗碱对照品溶液、交泰丸有效部位自微乳和去除黄连总碱的空白自微乳溶液(先以少量乙醇溶解,后用水稀释成适当浓度),以40%乙醇为空白,于200~400 nm扫描测定。

2.3.2 方法学考察 取盐酸小檗碱对照品储备液(0.230 2 g·L⁻¹)用40%乙醇稀释成质量浓度为1.151, 2.302, 4.604, 6.906, 9.208, 11.51, 13.812 mg·L⁻¹的溶液,分别于345 nm处测定吸光度,以其质量浓度X(mg·L⁻¹)为横坐标,吸光度Y为纵坐标得标准曲线。同法制备低、中、高3个质量浓度(2.302, 6.906, 11.51 mg·L⁻¹)的盐酸小檗碱对照品溶液,依法测定吸光度,每个浓度连续测定5次,计算日内精密性,每日测定1次,连续测定5 d,计算日间精密性。取黄连总碱自微乳样品液适量,少量乙醇溶解后,用40%乙醇制成低、中、高3个质量浓度溶液,依法分别于制备后0,1,2,4,8,12,24 h测定吸光度值,考察溶液的稳定性。取黄连总碱空白自微乳液及盐酸小檗碱储备液(0.226 4 g·L⁻¹),与上同法制成含低、中、高3个浓度(2.302, 6.906, 11.51 mg·L⁻¹)盐酸小檗碱的供试液,每浓度平行

操作5份,分别测定吸光度值,计算总碱含量和平均回收率。

2.4 HPLC法测定自微乳中桂皮醛含量

2.4.1 色谱条件 迪马C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相乙腈-水-醋酸(50:50:0.1);柱温25℃;DAD检测器,检测波长284 nm;进样量10 μL。

2.4.2 方法学考察 取去除肉桂油的空白自微乳溶液、桂皮醛对照品溶液和自微乳样品液,分别进样并记录HPLC图。取桂皮醛储备液(0.122 g·L⁻¹)适量,分别用甲醇稀释成质量浓度为1.22, 2.44, 4.88, 7.32, 9.76, 12.2, 14.64, 24.4 mg·L⁻¹的溶液,依法测定峰面积,以桂皮醛质量X(μg)为横坐标,以峰面积Y为纵坐标得标准曲线。分别取低、中、高3个质量浓度(2.44, 7.32, 12.2 mg·L⁻¹)的对照品溶液,依法分别重复进样5次,计算峰面积的日内精密性。取空白自微乳加入桂皮醛对照溶液,加甲醇制成含桂皮醛低、中、高3个质量浓度(2.44, 7.32, 12.2 mg·L⁻¹)的供试液,各浓度平行配制5份,依法测定,计算回收率。

2.5 自微乳液稳定性考察

2.5.1 室温及4℃下稳定性 取交泰丸有效部位自微乳液于室温及4℃冰箱中放置3个月,于0,1,2,3月观察其外观;取0.1 g自微乳液加入10 mL蒸馏水,轻轻振摇,记录自微乳化时间;分别测定黄连总碱和桂皮醛含量X,以0 d的含量X₀为100%,求出各时间点X量相对于0 d含量的百分数X/X₀,以各时间点的X/X₀对时间作图。

2.5.2 光照、高温高湿下稳定性 将装有2 mL自微乳的5 mL BP管密封置于光照(4 500 lx)、高温高湿(50℃, 75%)条件下各10 d,同时于0,5,10 d观察其外观,测定自乳化时间,并且分别对黄连总碱和桂皮醛含量X进行测定。以自微乳中加入的药量为100%,求出各时间点X值的相对百分数X/X₀,以各时间点的X/X₀对时间作图。

2.5.3 自微乳后微乳稳定性考察 取自微乳适量,加入1 000倍37℃ 0.1 mol·mL⁻¹ HCL溶液,轻轻振摇,得到澄清透明的橙黄色微乳溶液,将此微乳液在37℃水浴中放置8 h,分别于0,1,2,3,4,6,8 h观察溶液外观,取上清液测定微乳液中黄连总碱和桂皮醛的含量,平行操作3次。

2.6 大鼠在体肠吸收研究

2.6.1 紫外分光光度法测定肠循环液中黄连总碱含



量 分别取盐酸小檗碱对照品储备液($0.2264\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)用 K-R 液稀释成质量浓度为 $1.132, 2.264, 4.528, 6.792, 9.056, 11.32, 13.584, 15.848\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 系列对照品溶液,以 K-R 液为空白,分别于 345 nm 处测定吸光度。以吸光度 Y 对其质量浓度 $X(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ 进行线性回归。取黄连总碱空白自微乳液及盐酸小檗碱储备液($0.2264\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),用空白肠回流液制备成含低、中、高 3 种质量浓度($2.264, 6.792, 11.32\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的盐酸小檗碱供试液,每种浓度平行操作 5 份,分别测定吸光度值,计算总碱含量和平均回收率。

2.6.2 黄连生物碱在空白肠循环液中的稳定性 用空白肠循环液(K-R 液)分别配制质量浓度为 $100\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 交泰丸有效部位微乳液及交泰丸有效部位肠循环对照液(按处方比例取黄连总碱和肉桂油以少量丙二醇溶解后再用 K-R 液定容),每溶液平行操作 3 份,在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴中,分别于 $0, 2, 4, 6\text{ h}$ 取样 0.3 mL ,过 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,用甲醇稀释适当倍数,测定黄连总碱的含量。以 0 h 黄连总碱的含量为 X_0 , t 小时的含量为 X ,计算 X/X_0 的百分含量。

2.6.3 肠壁物理吸附的影响 剪取清洗后的空白小肠段约 5 cm (共 6 段),将黏膜层翻出,置于 8 mL 交泰丸有效部位微乳液与对照液中,每溶液在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中孵育 6 h ,取出肠段,取孵育液适量,用甲醇稀释适当倍数,测定孵育液中的药物浓度,计算 6 h 后黄连总碱的剩余百分率。

2.6.4 大鼠在体小肠吸收试验 取自由饮水条件下禁食 24 h 的 SD 大鼠,腹腔注射 25% 的乌拉坦溶液麻醉,背位固定于操作台上,红外灯保持体温,沿腹中线切开腹腔(约 3 cm),分别与小肠的近端(十二指肠距幽门 1 cm 处)、远端(回肠下端距盲肠 3 cm 处)剪一小口,各插入直径约 0.3 cm 的聚乙烯管,用线结扎。将长管两端的聚乙烯管与蠕动泵的胶管相连,形成回路,开启蠕动泵。用适量 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 生理盐水将小肠内容物冲洗干净后,换成 $37\text{ }^\circ\text{C}$ K-R 液,以 $5\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度循环 10 min ,排空 K-R 液,取 200 mL 供试液置于 250 mL 量筒中,恒温($37 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$),打开蠕动泵,以 $5\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的流速循环,待药液充满整个回路,排尽肠道内气泡,记录量筒中减少的药液体积,作为回路中药液体积, 10 min 后调速至 $2.5\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,并立即从量筒中取样 1.5 mL 为药物 0 时间样品,记录量筒中药液体积,补加 1.5 mL K-R 营养液,后于 $0.5, 1, 1.5, 2, 2.5,$

$3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6\text{ h}$ 摇匀供试液,取样 1.5 mL 并记录量筒中药液体积,同时补加 K-R 营养液,循环 6 h 后,终止试验。各样液过 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,用甲醇稀释适当倍数后,紫外测定各时间点的黄连总生物碱浓度 C 。用量筒法定量各时间点肠循环液的体积 V ,求得各时间点的剩余药量 $X = C \cdot V$ 。以循环液中黄连总生物碱的相对剩余百分含量 T 对取样时间 t 做图。其中,黄连总生物碱的相对剩余百分含量 $T = X/X_0$ (X_0 为 0 时间点肠循环液中黄连总碱的浓度),吸收百分率 $A = 1 - T$ 。以 X 值的对数和取样时间 t 作图。利用公式 $\ln X = \ln X_0 - K_a \cdot t$,求出表观吸收速率常数 K_a 。将交泰丸有效部位微乳液中黄连总碱在大鼠小肠的 T, K_a 与交泰丸有效部位对照液采用 t 检验进行比较。

3 结果

3.1 自微乳理化性质

自微乳液的外观呈澄清透明的棕红色液体,微乳呈圆球型,大小均一,见图 1;平均粒径为 $(34.12 \pm 1.71)\text{ nm}$,粒径小,分布较窄,呈单峰型;经鉴别乳化后的微乳类型为 O/W 型;自乳化乳化时间约为 3 min ,见图 2。

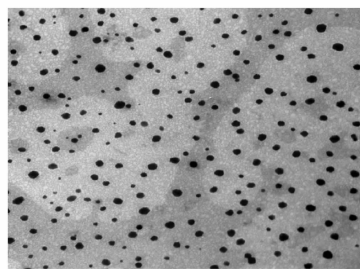


图 1 交泰丸有效部位微乳形态图

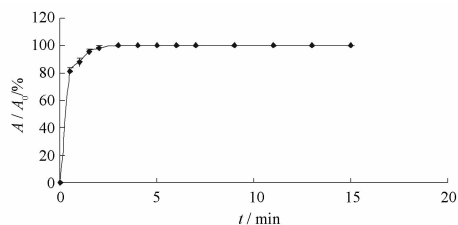


图 2 交泰丸有效部位 SEDDS 自乳化时间曲线($n = 5$)

3.2 自微乳中黄连总碱的含量

盐酸小檗碱和交泰丸有效部位自微乳的最大吸收峰均出现在 345 nm 左右,空白自微乳液在此波长处无干扰。盐酸小檗碱质量浓度 $X(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$ 与吸



光度 Y 的回归方程为 $Y = 0.0633X + 0.0005$, $r = 0.99995$, 线性范围 $1.151 \sim 13.812 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。小檗碱的低、中、高 3 种浓度的平均回收率分别为 104.38% , 101.45% , 100.21% 。日内和日间精密度及稳定性的 RSD 均小于 1% 。自微乳中黄连总碱的质量分数见表 1。

表 1 自微乳中黄连总碱和桂皮醛质量分数
($\bar{x} \pm s, n = 3$) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$

批号	黄连总碱	桂皮醛
082212	29.77 ± 0.03	5.93 ± 0.50
081230	30.16 ± 0.43	5.92 ± 0.29
090212	29.5 ± 0.16	5.71 ± 0.19

3.3 自微乳中桂皮醛的含量

空白自微乳对桂皮醛 HPLC 测定无干扰; 峰面积 Y 对桂皮醛质量 $X(\mu\text{g})$ 进行线性回归, 得回归方程 $Y = 9393.6X + 6.6218$, $r = 0.99995$, 桂皮醛在 $0.0122 \sim 0.244 \mu\text{g}$ 峰面积与其质量呈良好的线性关系。低、中、高 3 个浓度的桂皮醛对照品溶液日内精密度小于 1% 。桂皮醛的低、中、高 3 个浓度的平均回收率分别为 98.47% , 101.40% , 99.20% 。自微乳中桂皮醛质量分数见表 1。

3.4 自微乳液稳定性

室温下自微乳液均呈透明澄清的溶液, 可见有少量黄连总生物碱析出; 4°C 冰箱下的样品呈不透明的稠膏, 样品底部有生物碱析出, 说明黄连总生物碱在室温下放置比在 4°C 下稳定。桂皮醛含量 3 个月内基本未变。自微乳化时间均在 $1 \sim 3 \text{ min}$ 。

交泰丸有效部位自微乳在光照 (4500 lx)、高温高湿 (50°C , 75% 湿度) 条件下放置 10 d 后, 外观均为澄清透明的棕红色溶液; 自乳化时间均在 $1 \sim 3 \text{ min}$ 。黄连生物碱的含量基本稳定, 桂皮醛在光照条件下较稳定, 而在高温高湿条件下放置 10 d 后, 含量降低了约 10% 。

3.5 自微乳化后微乳稳定性

微乳液在 37°C 水浴中放置 8 h, 外观一直保持澄清透明, 黄连总碱、桂皮醛均在 $95\% \sim 105\%$, 与 0 h 相差不大, 故交泰丸有效部位微乳液在 37°C 水浴中放置 8 h, 稳定性良好。

3.6 微乳大鼠在体肠吸收

3.6.1 肠循环液中黄连总碱的含量测定 小檗碱对照品溶液、交泰丸自微乳液在 345 nm 处有最大吸

收, 微乳中其他成分及空白肠循环液在此波长处无干扰。黄连总碱测定的标准曲线 $Y = 0.0681X - 0.0018$, $r = 0.9997$, 线性范围 $1.132 \sim 15.848 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。低、中、高 3 种浓度的盐酸小檗碱平均回收率分别为 86.48% , 88.19% , 91.07% 。

3.6.2 黄连生物碱在空白肠循环液中的稳定性 以 0 h 黄连总碱的含量对比, 经 6 h 孵育, 黄连总碱含量基本不变, 说明交泰丸有效部位自微乳液、有效部位对照液中的黄连生物碱在空白肠循环液中有较好的稳定性。结果见图 3。

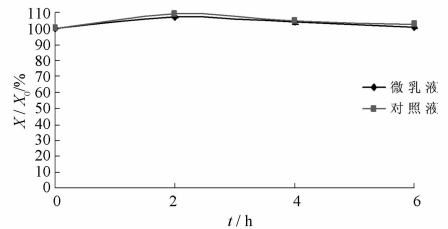


图 3 黄连总生物碱在空白肠循环液中的稳定性 ($n = 3$)

3.6.3 肠壁物理吸附的影响 交泰丸自微乳液、交泰丸有效部位对照液中黄连总生物碱的剩余百分率分别为 $(96.93 \pm 5.43)\%$, $(87.82 \pm 1.41)\%$ 。微乳液肠壁物理吸附较少, 对照液有少量吸附。

3.6.4 大鼠在体小肠吸收试验 大鼠在体肠循环 6 h 后, 交泰丸有效部位微乳、有效部位对照液中黄连总碱的相对剩余百分含量分别为 83.94% , 89.26% , 吸收百分率分别为 16.06% , 10.74% ; K_a 分别为 0.029 , 0.019 h^{-1} , 前者是后者的 152.6% 。线性方程的相关系数 $r > 0.95$, 二者的相对剩余百分含量 T 和 K_a 经 t 检验均存在极显著差异 ($P < 0.01$), 交泰丸有效部位微乳液中黄连总生物碱的吸收速率明显大于交泰丸有效部位对照液。结果见图 4。

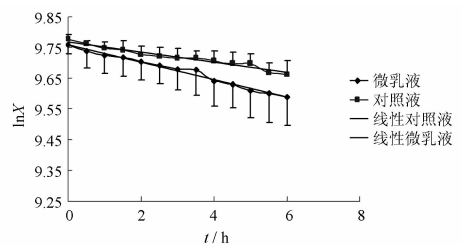


图 4 交泰丸有效部位自微乳液中黄连总碱大鼠在体肠吸收曲线 ($n = 5$)



4 讨论

交泰丸有效部位自微乳液为澄清透明的棕红色液体。自微乳化后的微乳为澄清透明的橙黄色溶液;微乳呈圆球型,大小均一;粒径仅为34.12 nm,多分散系数小,自微乳化处方3 min内已基本乳化完全。3批样品黄连总碱的质量分数均在 $29 \sim 31 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,桂皮醛质量分数在 $5.5 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

交泰丸有效部位自微乳在室温、4℃下放置3个月的稳定性结果表明,桂皮醛含量3个月内基本没有变化。肉桂油属于挥发油,易挥发,并且其化学性质不稳定,易氧化。将肉桂油加入自微乳化给药体系中,能很好的溶解于自微乳化体系,防止其挥发和氧化,增加了稳定性。

大鼠在体肠灌流实验结果表明,交泰丸有效部位微乳液与有效部位对照液中黄连总碱的 T 和 K_a 值均存在及显著差异($P < 0.01$),前者是后者的152.6%,表明交泰丸有效部位自微乳化系统显著提高黄连总碱的肠吸收。

黄连生物碱为P-糖蛋白底物,在肠内受P-糖蛋白外排,是影响其吸收的重要因素。本实验在处方中曾筛选具有P-糖蛋白抑制作用的聚氧乙烯脱水

山梨醇单油酸酯(Tween-80), Cremophor EL作为表面活性剂,但由于黄连总碱在Cremophor EL中溶解度较小,Tween-80不能与所选择的油相GTCC互溶,故未被考虑。今后的研究可以考虑寻找更加合适的具有P-糖蛋白抑制作用的表面活性剂及助表面活性剂组成处方,可能更好的增加药物的吸收,提高口服生物利用度。

[参考文献]

- [1] 全世建,林杏娥,黎同明,等. 交泰丸的研究综述[J]. 时珍国医国药,2005,16(5):419.
- [2] Maeng H J, Yoo H J, Kim I W, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers[J]. J Pharm Sci,2002,91(12):2614.
- [3] Yang H T, Wang G J. Transport and uptake characteristics of a new derivative of berberine (CPU-86017) by human intestinal epithelial cell line:Caco-2[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003,24(12):1185.
- [4] Ho H O, Hsiao C C, Sheu M T. Preparation of microemulsions using polyglycerin fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs[J]. J pharm Sci,1996,85(2):138.
- [5] 崔升森,赵春顺,何仲贵. 葛根黄酮自微乳化软胶囊的制备和溶出度的考察[J]. 中成药,2007,29(7):993.
- [6] 蔡勤,梁隆,黄艳萍,等. 川芎油自乳化释药系统体外评价[J]. 中国中药杂志,2007,32(19):2003.

Evaluation on SMEDDS of effective parts from Jiaotai pills *in vitro* and *in vivo*

YANG Lijuan¹, LIU Qihua², HUANG Guo¹, ZHANG Rui¹, ZHANG Yujie^{1*}

(1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the properties of self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) of effective parts from Jiaotai pills, and evaluate the character on improving intestinal absorption in rat. **Method:** The appearance, the morphology, the particle size, tape, the time of formulating micro emulsion, the content and the stability were investigated; Taken total alkaloid as index, the intestinal absorption were investigated by using in situ recirculation model and comparing the micro emulsion solution and reference solution, The T (relative percentage remained) and K_a (absorption rate constant) were calculated. **Result:** After self-microemulsified, the average diameter of microemulsion was 34.12 nm and the time of self-microemulsifying was less than 3 min. SMEDDS was stable in room temperature in 3 months. The microemulsion were stable in $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl at 37℃ for 8 h. T and K_a of total alkaloid in SMEDDS were much higher than in that of its reference($P < 0.01$), and the former K_a was 152.6% of versus reference. **Conclusion:** SMEDDS might significantly improve the absorption of both poorly soluble and low biological availability drugs in the intestinal tract, and increase drug stability, which will be suitable for compound Chinese medicine.

[Key words] Jiaotai pills; effective parts; total alkaloid from Rhizoma Coptidis; SMEDDS; evaluation *in vitro* and *in vivo*; intestinal absorption

doi: 10.4268/cjcm20101007

[责任编辑 周驰]