

马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的研制

邓向涛¹, 阮晓东², 郝海军^{2,3}

1. 郑州大学附属肿瘤医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401

3. 中国医药工业研究总院, 上海 201203

摘要: 目的 制备马钱子碱固体脂质纳米粒 (SLN) 及其冻干粉, 进一步制备成马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片 (SLN-HMST), 并探讨体外释药影响因素及释药机制。方法 在单因素考察的基础上设计正交试验优化马钱子碱 SLN-HMST 处方。分别采用零级模型、一级模型和 Higuchi 模型对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药模型进行拟合, 采用 Ritger-Pappas 模型探讨缓释片释药机制。结果 优化后的马钱子碱 SLN-HMST 体外释放行为符合一级释药模型, 释药方程为 $\ln(1-M_t/M_\infty) = -0.2121t + 0.1064$ ($r = 0.9923$), 12 h 内累积释放度为 91.48%, 具有明显的缓释特征, 释药机制为扩散和溶蚀共存。结论 制备的马钱子碱 SLN-HMST, 工艺重复性较好, 在 12 h 内具有良好的体外缓释作用。

关键词: 马钱子碱; 固体脂质纳米粒; 冻干粉; 骨架缓释片; 释药机制; 正交设计

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)22-5298-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.012

Study on matrix sustained release tablets of brucine solid lipid nanoparticles

DENG Xiang-tao¹, RUAN Xiao-dong², HAO Hai-jun^{2,3}

1. Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

2. Technique Center, Shanghai LeiYunShang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China

3. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To prepare brucine solid lipid nanoparticles (SLN) and its lyophilized powder, and then hydrogel matrix sustained-release tablets (HMST) of brucine SLN (SLN-HMST) were prepared. The factors that may influence drug release *in vitro* and release mechanism were also investigated in present study. **Methods** Based on single factor test, orthogonal test was designed to gain the optimum prescription. Zero-order, First-order and Higuchi models were used for the model fitting of drug release. Ritger-Pappas models were employed to study release mechanism of brucine SLN-HMST. **Results** Brucine SLN-HMST was better agreed with First-order kinetics model. The equation was $\ln(1-M_t/M_\infty) = -0.2121t + 0.1064$ ($r = 0.9923$). The cumulative release could achieve 91.48% in 12 h. The sustained release features were obviously. The drug release from the tablets was controlled by diffusion and degradation of the matrix. **Conclusion** The prepared brucine SLN-HMST can deliver drug continually for 12 h with good reproducibility.

Key words: brucine; solid lipid nanoparticles; frozen dry powder; matrix sustained release tablets; release mechanism; orthogonal test

马钱子碱 (brucine) 又名番木鳖, 是马前科植物马钱 *Strychnos nuxvomica* L. 种子的主要活性成分。现代药理学研究表明, 马钱子碱具有镇痛、消炎、抗肿瘤等多种药理作用^[1-2]。马钱子碱水溶性差, 半衰期短, 口服生物利用度低, 且存在较大的毒性。尽管药理活性明显, 但仍极大地限制了其在临床上

的应用^[3-4]。

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN) 系将药物包裹或夹嵌于类脂中而制备的固体胶粒给药系统, 可有效提高难溶性药物的口服吸收生物利用度。但很多研究结果显示^[5-10], 纳米制剂容易导致血药浓度剧烈波动, 损伤人体器官。同时, 马钱

收稿日期: 2018-06-12

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX09201009-002-009)

作者简介: 邓向涛 (1980—), 女, 硕士, 主要从事医院药学研究。Tel: (0371)65587172 E-mail: dengxt2007@126.com

子碱本身具有较大毒性,马钱子碱 SLN 经口服后可能存在一定的安全隐患。亲水性凝胶骨架缓释片(hydrophilic matrix sustained-release tablets, HMST)是缓释制剂研究的热点之一^[11]。其骨架材料羟丙基甲基纤维素(HPMC)为亲水性高分子材料,口服遇水后形成凝胶层,该凝胶层可有效地控制药物缓慢释放^[12]。本研究对马钱子碱固体脂质纳米粒亲水性凝胶骨架缓释片(SLN-HMST)制备工艺进行了研究,在单因素考察的基础上,采用正交试验进一步优化处方,并对最佳处方进行释药机制研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

1260 型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技中国有限公司;TDP 型单冲压片机,上海第一制药机械厂;V5 型实验室粉体混匀机,广州康诺医药机械有限公司;ZRS-8 型智能溶出试验仪,天津大学无线电厂;BP 210D 型电子天平,赛多利斯科学仪器有限公司;Malvern Zetasizer 动态激光散射仪,英国马尔文仪器有限公司。

1.2 材料

马钱子碱,批号 062-15,质量分数 98.8%,日本和光纯药工业株式会社;马钱子碱对照品,中国食品药品检定研究院,批号 110706-201505,质量分数 99.6%;药用乳糖,200 目,批号 56522108,上海宏运化工有限公司;单硬脂酸甘油酯,分析纯,天津市化学试剂三厂;聚乙二醇(PEG),国药集团化学试剂有限公司;HPMC,上海卡乐康包衣技术有限公司;甲醇为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 马钱子碱分析方法的建立

2.1.1 色谱条件及专属性考察 色谱柱为 Agilent Extend-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-甲醇-0.15 mol/L KH₂PO₄ 水溶液(8:17:75,稀磷酸调 pH 值至 3.0);体积流量 1.0 mL/min;柱温 25 °C;检测波长 261 nm;进样量 20 μL。在该色谱条件下,辅料不干扰样品测定,马钱子碱保留时间为 9.88 min,色谱图见图 1。

2.1.2 线性关系考察 精确称取 10 mg 马钱子碱对照品置于 50 mL 量瓶中,用 40 mL 甲醇超声溶解,放置 15 min 后定容。精密吸取不同体积的储备液,用甲醇稀释成质量浓度分别为 0.5、5.0、10、20、50、100 μg/mL 的对照品溶液。进样,记录药物峰面积(A)。以质量浓度(C)为横坐标,峰面积为

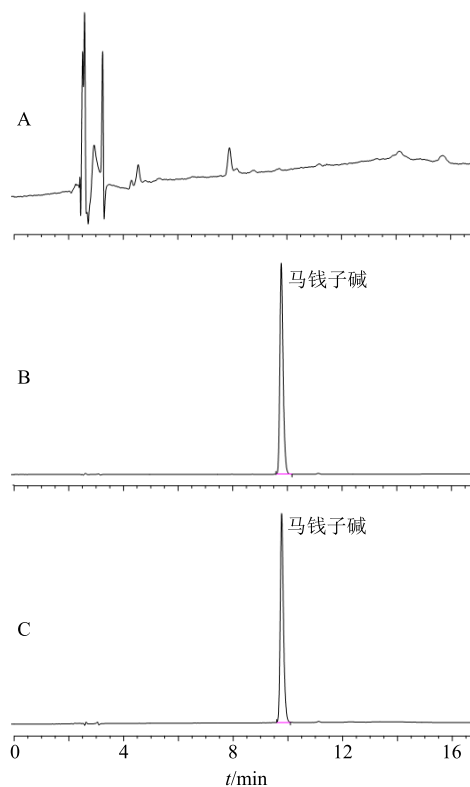


图 1 阴性对照品溶液 (A)、马钱子碱对照品溶液 (B) 和样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC spectrum of negative contrast solution (A), brucine reference substance (B), and sample solution (C)

纵坐标绘制标准曲线,得线性回归方程为 $A = 17.0367C - 1.3317$, $r = 0.9999$,因此,马钱子碱在 0.5~100.0 μg/mL 线性关系良好。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取马钱子碱 SLN 混悬液 0.5 mL,加入甲醇超声 6 min 进行破乳,定容后待测。

2.1.4 精密度试验 分别取质量浓度为 0.5、10、100 μg/mL 的对照品溶液,按照上述色谱条件同天测定 6 次并连续测定 6 d,计算日内精密度和日间精密度。结果显示,低、中、高 3 个质量浓度的日内与日间精密度分别为 0.48%、0.39%、0.49%和 1.31%、1.11%、0.76%。

2.1.5 稳定性试验 精密量取马钱子碱 SLN 混悬液 1.0 mL,甲醇破乳后定容,制备供试品溶液。分别于 0、3、6、12、24、48 h 测定峰面积,结果显示各时间点峰面积的 RSD 为 1.72%,说明供试品溶液至少在 48 h 内稳定。

2.1.6 加样回收率试验 取 1 mL 空白 SLN 混悬液,分别加入质量浓度为 0.5、10、100 μg/mL 的对照品溶液各 1 mL,甲醇破乳定容。进样测定含量,

计算加样回收率。高、中、低质量浓度加样回收率分别为 99.01%、97.99%、98.68%，且加样回收率的 RSD 均小于 1.69%。

2.1.7 重复性试验 平行配制 6 份含马钱子碱 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 的样品溶液，甲醇破乳后分别进样测定含量，计算 RSD。结果显示，6 份样品的 RSD 均小于 1.81%，因此该方法的重复性良好。

2.1.8 检测限和定量限 将马钱子碱对照品溶液进行逐步稀释，按照“2.1.1”项下色谱条件测定，考察检测限 ($S/N=3$) 和定量限 ($S/N=10$)。结果显示，检测限为 5.0 ng，定量限为 12.5 ng。

2.2 马钱子碱 SLN 的制备

2.2.1 制备工艺^[13] 将 0.6 g 的马钱子碱、1.0 g 卵磷脂及 1.5 g 的单硬脂酸甘油酯置于无水乙醇中，于 75 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅拌至溶液澄清，作为油相。配制 0.5% 的 F-68 水溶液，加热至相同温度，作为水相。将油相缓慢加入到水相中，以 1 200 r/min 继续搅拌 2 h 后，迅速倒入 10 mL 的冰水混合物中进行固化，即得马钱子碱 SLN。同法制备空白 SLN。

2.2.2 马钱子碱 SLN 包封率及载药量的测定 将马钱子碱 SLN 混悬液 2.0 mL 加入到超滤离心管中，高速离心 50 min (-5°C ，转速为 12 000 r/min)。取滤液，测定游离的马钱子碱质量浓度，计算游离马钱子碱的量 ($m_{\text{游离}}$)。精密量取 2.0 mL 的马钱子碱 SLN 混悬液于 10 mL 量瓶中，加入甲醇、超声破坏后定容至刻度线，HPLC 测定马钱子碱总含量 ($m_{\text{总}}$)，计算马钱子碱 SLN 包封率及载药量。测定分析结果显示，马钱子碱 SLN 的包封率为 $(81.93 \pm 1.14)\%$ ，载药量为 $(15.12 \pm 0.34)\%$ 。

$$\text{包封率} = (m_{\text{总}} - m_{\text{游离}}) / m_{\text{总}}$$

$$\text{载药量} = (m_{\text{总}} - m_{\text{游离}}) / (m_{\text{脂质}} + m_{\text{总}} - m_{\text{游离}})$$

$m_{\text{总}}$ 表示马钱子碱总含量， $m_{\text{游离}}$ 表示游离马钱子碱含量， $m_{\text{脂质}}$ 表示脂质用量

2.2.3 粒径测定 采用 Malvern Zetasizer 动态激光散射仪测定马钱子碱 SLN 混悬液的粒径。取马钱子碱 SLN 混悬液适量，用蒸馏水适当稀释后，加入到比色皿中进行测定。测定结果 (图 2) 显示，平均粒径为 (201.37 ± 2.03) nm，多分散系数 (PDI) 为 0.107 ± 0.019 。

2.3 马钱子碱 SLN-HMST 的制备

精密量取马钱子碱 SLN 混悬液 (质量浓度为 9.80 mg/mL) 5.1 mL，加入适量蒸馏水后，继续加入冻干保护剂 350 mg， -80°C 预冻 1 d 后进行冷冻

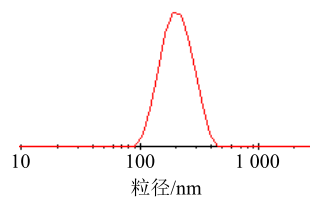


图 2 马钱子碱 SLN 粒径分布

Fig. 2 Results of particle size of brucine SLN

干燥。将冻干粉与骨架材料 HPMC、20 mg 的 PEG 等辅料混匀。加入 10% 淀粉浆适量，搅拌均匀，制软材。过 18 目筛制粒，55 $^{\circ}\text{C}$ 条件下真空干燥 12 h。加入 1% 硬脂酸镁，混合均匀后压片，即得马钱子碱 SLN-HMST。片质量控制 0.5 g，压片压力控制为 (50 ± 10) N。

2.4 释放度测定方法

取马钱子碱 SLN-HMST，以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 900 mL 作为释放介质，转速设置为 100 r/min，温度设置为 $(37.0 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 。分别于预定的时间点取样 5.0 mL，立即补进同温度、同体积的空白释放介质。于样品溶液加入乙腈进行超声 5 min 后，微孔滤膜滤过。取续滤液，测定马钱子碱含量，并计算骨架缓释片在不同时间的累积释放率^[12]。

2.5 单因素考察处方对马钱子碱 SLN-HMST 释药行为的影响

2.5.1 冻干剂对体外释药情况的影响 本研究用到的 SLN 冻干剂还作为缓释片的填充剂。考察不同冻干剂 (乳糖、蔗糖及甘露醇) 对马钱子碱 SLN-HMST 释药的影响，结果见图 3。甘露醇释药情况较为理想，但片剂外观稍差。乳糖释药速率高于蔗糖，且释药情况相对理想。综合考虑片剂外观和释药速率，最终确定乳糖作为冻干剂。

2.5.2 不同 HPMC 类型对体外释药行为的影响

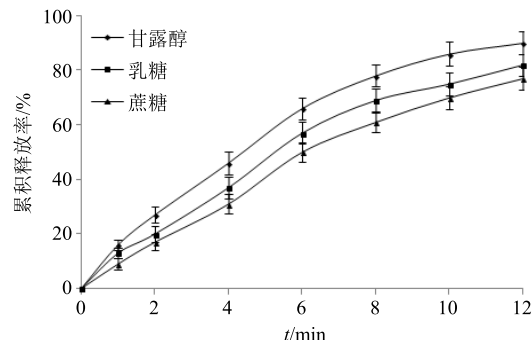


图 3 不同冻干剂对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 3 Effects of different lyophilized agents on *in vitro* release ($n=3$)

保持其他处方不变条件下,分别考察 HPMC 类型对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响,结果见图 4。结果显示,随着 HPMC 相对分子质量的增加,释药速率逐渐下降。从考察的结果来看,3 种 HPMC 类型释药情况均不理想。

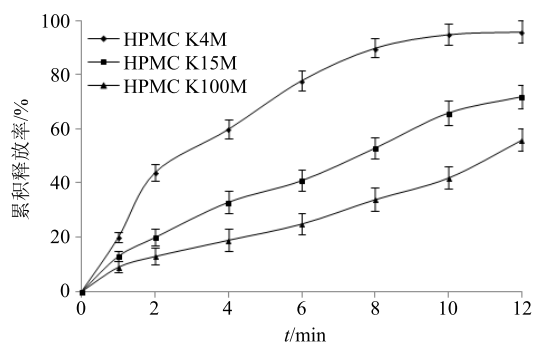


图 4 不同骨架材料对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n = 3$)

Fig. 4 Effects of different framework excipients on *in vitro* release ($n = 3$)

2.5.3 骨架材料 HPMC K4M 与 HPMC K15M 比例对释药行为的影响 根据“2.5.2”项下 HPMC 类型对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药的影响考察结果可以看出,HPMC K100M 作为骨架材料时,释药速率及 12 h 后的累积释放度均太低,不适合作为骨架材料。HPMC K4M 作为骨架材料时释药速率及 12 h 后的累积释放度均较高,因此采用 HPMC K4M 和 HPMC K15M 混合骨架材料。结合课题组的前期研究经验^[8],分别考察 HPMC K4M 与 HPMC K15M 用量比例为 1:2、1:1、2:1 时对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响,结果见图 5。可见,当 HPMC K4M 与 HPMC K15M 比例为 2:1 时,马钱子碱 SLN-HMST 释药情况较为理想,释药速率及累积释放度均较高。

2.5.4 骨架材料用量对体外释药情况的影响 保持其他处方不变,考察骨架材料用量(60、80、100 mg)对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响,结果见图 6。由结果可以看出,随着骨架材料用量的增加,释药速率呈下降趋势。当骨架材料用量为 60 mg 时,马钱子碱 SLN-HMST 释药速率及 12 h 内的累积释放度相对理想。

2.5.5 PEG 种类对体外释药行为的影响 本处方中 PEG 主要作为释药速率调节剂^[14-15]。保持其他条件不变,分别考察 PEG 型号对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药情况的影响,结果见图 7。由结果可知,

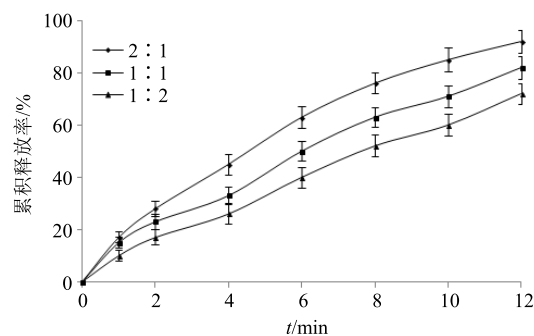


图 5 不同比例骨架材料对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n = 3$)

Fig. 5 Effects of different proportion of framework excipients on *in vitro* release ($n = 3$)

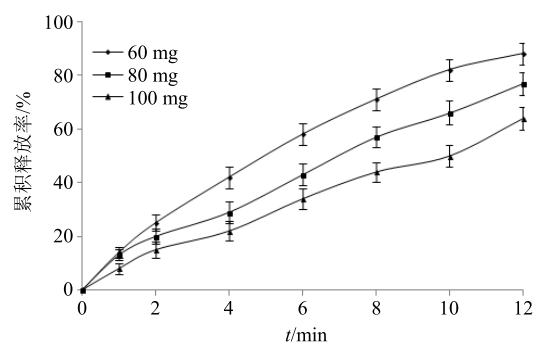


图 6 不同用量骨架材料对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n = 3$)

Fig. 6 Effects of different amounts of framework excipients on *in vitro* release ($n = 3$)

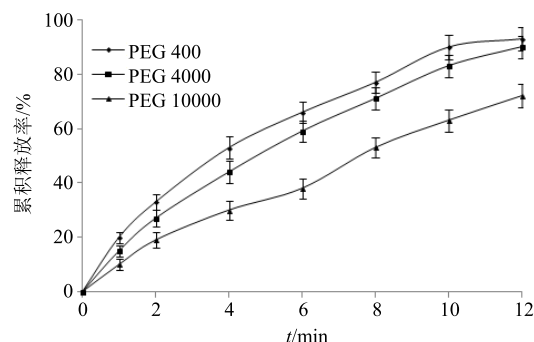


图 7 不同相对分子质量 PEG 对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n = 3$)

Fig. 7 Effects of molecular weight of PEG on *in vitro* release ($n = 3$)

随着 PEG 相对分子质量的增加,释药速率呈下降趋势。PEG 4000 的释药速率及 12 h 内的累积释放度均较理想。

2.5.6 PEG 4000 用量对体外释药行为的影响 保持其他条件不变,分别考察 PEG 4000 用量为 20、25、30 mg 对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响,结果见图 8。随着 PEG 4000 用量的增加,释

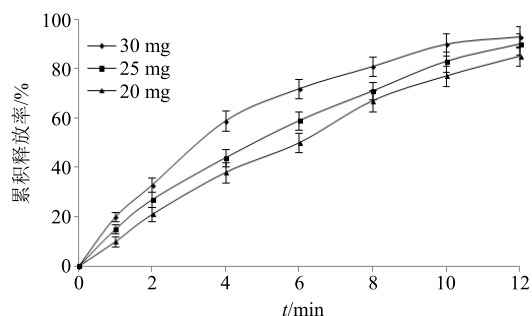


图 8 不同用量 PEG 4000 对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 8 Effects of amounts of PEG 4000 on *in vitro* release ($n=3$)

药速率逐渐加快。当用量为 25 mg 时, 体外释药情况相对理想。

2.6 正交试验优化处方

参考单因素考察结果, 选择骨架材料 HPMC K4M 与 HPMC K15M 比例(A)、骨架材料用量(B)、PEG 种类(C)、PEG 用量(D)4 个因素, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表进一步优化处方, 正交试验设计及结果见表 1。

参考《中国药典》2015 年版四部附录 XIXD 缓控释制剂的指导原则, 采用综合评分法进行评价。以 2 h 的释放率(L_2)有无时滞现象, 6 h 的累积释放率(L_6)和 12 h (L_{12})是否释放完全(权重系数设置为 2)作为 3 个时间点的评价指标, 各时间点经加权评价并相加后得出综合评价结果, 评价公式为 $L = |L_2 - 0.2| \times 100 \times 1 + |L_6 - 0.5| \times 100 \times 1 +$

表 1 正交试验设计与结果

Table 1 Results of orthogonal test

试验号	A	B/mg	C	D/mg	L
1	1 : 2 (1)	50 (1)	PEG 400 (1)	20 (1)	24.8
2	1 : 2 (1)	60 (2)	PEG 4000 (2)	25 (2)	27.6
3	1 : 2 (1)	70 (3)	PEG 10000 (3)	30 (3)	28.9
4	1 : 1 (2)	50 (1)	PEG 4000 (2)	30 (3)	16.8
5	1 : 1 (2)	60 (2)	PEG 10000 (3)	20 (1)	18.7
6	1 : 1 (2)	70 (3)	PEG 400 (1)	25 (2)	23.9
7	2 : 1 (3)	50 (1)	PEG 10000 (3)	25 (2)	15.0
8	2 : 1 (3)	60 (2)	PEG 400 (1)	30 (3)	16.1
9	2 : 1 (3)	70 (3)	PEG 4000 (2)	20 (1)	19.8
R_1	81.3	56.6	64.8	63.3	
R_2	59.4	62.4	64.2	66.5	
R_3	50.9	72.6	62.2	61.8	
R	30.4	16.0	2.2	4.7	

$|L_{12} - 0.95| \times 100 \times 2$ 。L 值越小, 马钱子碱 SLN-HMST 体外释药越理想。

由正交试验结果(表 1)及方差分析结果(表 2)可以看出, 各因素对马钱子碱 SLN-HMST 体外释药行为影响的大小顺序为 $A > B > D > C$, 最佳组合为 $A_3B_1C_3D_3$ 。其中因素 A 和 B, 即骨架材料比例和骨架材料用量对其体外释药有显著性影响。因此, 确定最佳制备处方为骨架材料 HPMC K4M 和 HPMC K15M 用量比例为 2 : 1, 用量为 50 mg/片, PEG400 与 PEG4000 比例为 1 : 1, 用量为 30 mg。

表 2 方差分析结果

Table 2 Results of variance analysis

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	164.002 2	2	190.208 8	$P < 0.01$
B	43.742 2	2	50.732 0	$P < 0.05$
D	3.842 2	2	4.456 2	
C (误差)	0.862 2	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

2.7 工艺验证及体外释药曲线模型的拟合

按照优化后的制备工艺, 制备 6 批马钱子碱 SLN-HMST, 体外释放结果见图 9。可见该制备工艺较为稳定, 重现性良好。体外释放情况分别采用零级方程 $M_t/M_\infty = kt + c$, 一级方程 $\ln(1 - M_t/M_\infty) = -kt + c$ 及 Higuchi 方程 $M_t/M_\infty = kt^{1/2} + c$ 3 种释药模型对马钱子碱 SLN-HMST 进行拟合, 并采用 Ritger-Peppas 方程探讨缓释片的释药机制, 结果见表 3。结果表明, 制备的马钱子碱 SLN-HMST 符合一级模型, 方程为 $\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.212 1 t + 0.106 4$, $r = 0.992 3$ 。Ritger-Peppas 拟合方程为 $\ln(M_t/M_\infty) = 0.703 2 \ln t - 1.759 5$, 其中释放参数(n)为 0.703 2, 表明缓释片的释药机制为扩散与骨架溶蚀并存。

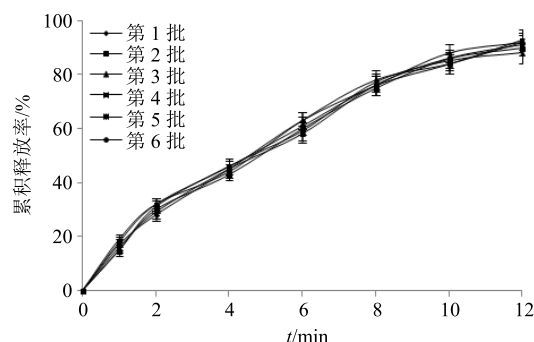


图 9 6 批凝胶骨架缓释片释药曲线 ($n=6$)

Fig. 9 Drug release profile for six batches of matrix sustained release tablets ($n=6$)

表 3 药物释放模型和相关系数

Table 3 Fitting release model and coefficient of association

拟合模型	拟合方程	r	n
零级模型	$M_t/M_\infty=0.076\ 9\ t+0.100\ 3$	0.980\ 3	—
一级模型	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.212\ 1\ t+0.106\ 4$	0.992\ 3	—
Higuchi 模型	$M_t/M_\infty=0.288\ 4\ t^{1/2}-0.074\ 6$	0.990\ 0	—
Ritger-Peppas 模型	$\ln(M_t/M_\infty)=0.703\ 2\ \ln t-1.759\ 5$	0.998\ 1	0.703\ 2

M_t 为 t 时间累积释放度, M_∞ 为 ∞ 时累积释放度, M_t/M_∞ 为 t 时间累积释放率, k 为常数, t 表示时间

M_t is accumulative drug-release at time t , M_∞ is accumulative drug-release at time ∞ , M_t/M_∞ is accumulative release rate at time t , k is constant, t is time

2.8 马钱子碱 2 种 HMST 体外释放比较

将马钱子碱 SLN 更换为马钱子碱原料药, 其他制备工艺不变, 制备马钱子碱 HMST。比较 2 种 HMST 体外释药情况, 结果见图 10。马钱子碱 HMST 释药速率及 12 h 内的累积释放度远低于马钱子碱 SLN-HMST。

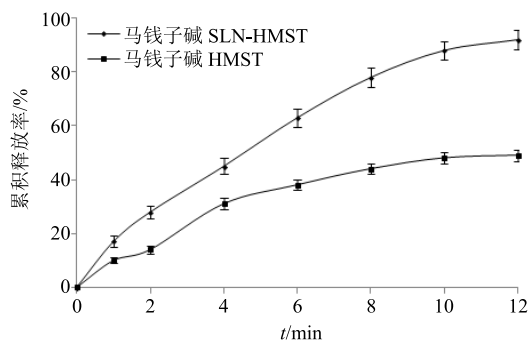


图 10 马钱子碱 HMST 与 SLN-HMST 体外释放的比较 ($n=3$)

Fig. 10 Comparison on drug release between brucine HMST and brucine SLN-HMST ($n=3$)

3 讨论

将难溶性药物制备成纳米粒是解决其口服吸收差的有效手段之一。但纳米粒经口服给药后达峰时间短, 血药浓度波动较大^[8,18-21]。尤其是中药活性成分本身存在毒性, 其纳米粒的安全性可能存在较大隐患。因此, 本研究将纳米技术与缓释技术联合起来使用, 一方面解决口服吸收差的问题, 另一方面有助于降低马钱子碱毒副作用。骨架材料的联合使用, 往往会取得良好的控释作用。本研究制备的缓释凝胶骨架片采用了低黏度 (HPMC K4M) 和高黏度 (HPMC K15M) 2 种缓释材料, 低黏度缓释材料有助于提高前期累积释放度, 高黏度缓释材料有助于控制后期释药速率及整体过程释放时间。

本研究研制的马钱子碱 SLN-HMST, 控制纳米粒在体内缓慢释放的机制为 SLN-HMST 经口服进入胃肠道, 遇水后骨架材料 HPMC 水化形成凝胶阻

滞层, 而凝胶阻滞层的形成可有效阻滞 SLN 在体内快速释放。同时, HMST 中释药速率调节剂 PEG 开始溶解, 溶解后在凝胶层形成了大量的释药通道, 一部分纳米粒经释药孔道扩散出去, 一部分经骨架溶蚀后释放。马钱子碱 HMST 释药速率及 12 h 内的累积释放度均低于马钱子碱 SLN-HMST。分析原因: (1) 研究结果表明^[18], 难溶性药物释药速率与骨架材料呈负相关关系。将马钱子碱制备成 SLN 后, 水溶性得到极大提高^[13], 用到的骨架材料黏度相对较高。将马钱子碱 SLN 更换为马钱子碱原料药, 制备马钱子碱 HMST, 由于较高黏度的骨架材料导致释药速率大大降低。(2) 马钱子碱为难溶性药物, 释放度测定方法中体外释放介质可能未达到漏槽条件。本研究成功制备了马钱子碱 SLN-HMST, 接下来进行体内药动学研究, 为马钱子碱制剂创新提供更为全面的实验参考。

参考文献

- [1] Yin W, Wang T S, Yin F Z, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine *N*-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 88: 205-214.
- [2] 唐 敏, 伍冠一, 朱 婵, 等. 马钱子碱镇痛研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45(12): 1791-1795.
- [3] 潘 娅, 张燕君, 谢昭胸, 等. 马钱子碱- β -环糊精包合物的制备及表征 [J]. *中成药*, 2013, 35(8): 1805-1808.
- [4] 贾旋旋, 李 文, 李俊松, 等. 马钱子的毒性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(18): 2396-2399.
- [5] Liu K P, Wang L F, Li Y, *et al.* Preparation, pharmacokinetics, and tissue distribution properties of icariin-loaded stealth solid lipid nanoparticles in mice [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(2): 170-174.
- [6] 佟 玲, 李佳玮, 刘志东, 等. 麦角甾苷固体脂质纳米粒处方筛选和理化性质研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(9): 1279-1284.
- [7] 谭梅娥, 姜 雯, 曾 诚, 等. 田菊苷固体脂质纳米粒的优化及其在 Caco-2 细胞模型中的吸收和转运研究

- [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2051-2060.
- [8] 杨金枝, 孙文霞, 王姣姣, 等. 白杨素固体脂质纳米粒的制备及其药动学行为 [J]. 中成药, 2018, 40(1): 76-80.
- [9] 张洪兵, 朱雪瑜, 张铁军. 纳米技术应用于中药制剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 208-211.
- [10] Ping Y, Yu L, Hu Y Q, *et al.* Study on targeting and *in vitro* anti-oxidation of baicalin solid lipid nanoparticles [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(4): 336-340.
- [11] 徐芳芳, 石伟, 张晖, 等. 穿心莲内酯亲水凝胶骨架片的制备及体外释药机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 79-83.
- [12] 武慧超, 陆洋, 杜守颖, 等. 益智亲水性凝胶骨架片体外释放度的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(7): 484-489.
- [13] 管庆霞, 赵紫薇, 刘振强, 等. 马钱子碱固体脂质纳米粒冷冻干燥工艺研究 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(2): 210-214.
- [14] 付金芳, 曹伶俐, 李乘欣, 等. 氢溴酸高乌甲素纳米粒缓释片的制备 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 952-955.
- [15] 邓向涛, 郝海军, 韩茹, 等. 黄芩素包合物单层渗透泵片制备工艺研究 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(5): 513-517.
- [16] Hao H J, Jia Y Z, Zhang H Q, *et al.* Preparation of monolithic osmotic tablet of quercetin loaded by solid dispersions [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(6): 383-392.
- [17] 吴先闯, 郝海军, 宋晓勇, 等. 白藜芦醇固体脂质纳米粒缓释凝胶骨架片的研制 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1303-1308.
- [18] 崔红娜, 赵会英. 丹皮酚亲水凝胶骨架片的制备及体外释放 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2010, 37(3): 106-109.
- [19] 邱琳, 赵修华, 祖元刚, 等. 熊果酸纳米粒的乳化溶剂蒸发制备工艺、表征及溶出特征 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2387-2393.
- [20] 杨兰, 万坤, 杨建波, 等. 吴茱萸碱衍生物纳米粒体内药动学和生物等效性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2114-2118.
- [21] 余忠妹, 雷婷婷, 张景勃, 等. 吴茱萸碱-姜黄素纳米粒药动学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2902-2906.