

田蓯苁纳米混悬剂冻干粉缓释片制备工艺研究

董丹丹¹, 郑岩², 刘会珍³, 邓向涛³

1. 郑州大学第二附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

2. 中国医药工业研究总院 上海医药工业研究院, 上海 201203

3. 郑州市中心医院 药学部, 河南 郑州 450007

摘要: **目的** 制备田蓯苁纳米混悬剂冻干粉缓释片, 并研究影响缓释片药物释放的因素及缓释片的释药机制。**方法** 采用高压均质法制备田蓯苁纳米混悬剂, 乳糖-甘露醇(3:1)作为冻干保护剂制备冻干粉。以HPMC作为骨架材料进一步制备成田蓯苁纳米混悬剂冻干粉缓释片, 单因素考察骨架材料HPMC K4M和HPMC K15M比例及其用量、PEG 4000用量和硬脂酸镁用量对缓释片体外释药的影响, 正交试验得出最佳处方。**结果** 田蓯苁纳米混悬剂平均粒径及Zeta电位分别为 (164.41 ± 9.72) nm和 (-37.21 ± 2.38) mV; 冻干粉复溶后平均粒径及Zeta电位分别为 (211.83 ± 11.26) nm和 (-31.66 ± 2.92) mV。正交试验优化后的最佳处方为骨架材料HPMC K4M和HPMC K15M用量比为2:1, 用量为40 mg, 释放速率调节剂PEG 4000用量为20 mg, 硬脂酸镁用量为片质量的0.5%。田蓯苁纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药行为符合Higuchi释药模型: $M_t/M_\infty = 0.2868 t^{1/2} - 0.0738$, $r^2 = 0.9814$, 在12 h内的累积释放度达到92.36%, 释药机制为扩散与骨架溶蚀并存。**结论** 田蓯苁纳米混悬剂冻干粉缓释片制备工艺重复性良好, 可有效控制田蓯苁纳米粒在体外缓慢释放。

关键词: 田蓯苁; 纳米混悬剂; 冻干粉; 缓释片; 释药机制; 正交试验; 高压均质

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)12-2841-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.015

Preparation of sustained-release tablets of tilianin nanosuspension lyophilized powder

DONG Dan-dan¹, ZHENG Yan², LIU Hui-zhen³, DENG Xiang-tao³

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

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

3. Department of Pharmacy, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450007, China

Abstract: **Objective** To prepare sustained-release tablets of tilianin nanosuspension lyophilized powder. The factors that might influence drug release and release mechanism were studied in present study. **Methods** High pressure homogenization method was used to prepare tilianin nanosuspension. Lactose and mannitol (3:1) were employed as freeze-drying protective agent to prepare lyophilized powder. HPMC was used as framework material to prepare sustained-release tablets of tilianin nanosuspension lyophilized powder. Based on single factor test, the effects of proportion and amounts of HPMC K4M and HPMC K15, amounts of PEG 4000 and magnesium stearate on *in vitro* drug release of sustained-release tablets were investigated. Orthogonal test was designed to gain the optimum prescription. **Results** The particle size and zeta potential of tilianin nanosuspension were (164.41 ± 9.72) nm and (-37.21 ± 2.38) mV, respectively. The particle size and zeta potential of re-dispersed freeze-drying products were (211.83 ± 11.26) nm and (-31.66 ± 2.92) mV, respectively. The optimum prescription was as follow: the proportion and amounts of HPMC K4M and HPMC K15 were 2:1 and 40 mg, amounts of PEG 4000 was 20 mg, and amounts of magnesium stearate were 0.5%. Sustained release tablets of tilianin nanosuspension were well accorded with Higuchi kinetics model. The equation was $M_t/M_\infty = 0.2868 t^{1/2} - 0.0738$, $r^2 = 0.9814$. And the cumulative release could achieve 92.36% in 12 h. The drug release from the tablets was controlled by diffusion and degradation of the matrix. **Conclusion** The preparation technology of sustained release tablets of tilianin nanosuspension lyophilized powder has good reproducibility. This sustained release tablets could control the release of tilianin

收稿日期: 2019-02-13

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

作者简介: 董丹丹(1988—), 女, 学士, 主要从事医院药学研究。Tel: (0371)63921700 E-mail: dong003286@126.com

nanosuspension in a slow characteristic.

Key words: tilianin; nanosuspensions; lyophilized powder; sustained release tablets; release mechanism; orthogonal test; high pressure homogenization

田蓟苷 (tilianin, TIL) 是唇形科香青兰植物 *Dracocephalum moldavica* L. 的主要活性成分之一。药理学研究结果显示, TIL 具有降血压、调血脂、预防和治疗动脉粥样硬化、保护心肌缺血/再灌注损伤等药理作用^[1-4], 在防治心脑血管疾病方面具有很好的应用前景。但 TIL 在水中溶解度很差^[5-6], 口服后药物经胃肠道吸收的量很少, 导致其口服吸收生物利用度很低^[2,7-8], 极大影响了其在防治心脑血管疾病方面药理活性的发挥。

纳米混悬剂 (nanosuspensions, NS) 是纳米级别的药物粒子借助表面活性剂的稳定作用而形成的一种胶体分散体系, 与其他纳米制剂相比具有载药量高, 制备工艺简单、可控、适合规模化工业化生产等优点^[9-14]。相关上市产品有阿瑞吡坦 (emend)、紫杉醇 (paclitaxel) 和西罗莫司 (rapamune) 等。但纳米混悬剂比表面积很小, 极易造成药物溶出速率急剧增大, 进而导致血药浓度波动较大^[12-13]。为控制药物释放速率, 同时也为 TIL 在心脑血管疾病方面的应用提供一种安全、有效、顺应性高的制剂, 可以将纳米制剂进一步制备成缓控释制剂。袁勇等^[15]研究结果显示, TIL 在大鼠各肠段均具有吸收, 制备成缓释制剂后有利于 TIL 体内缓慢吸收。本研究将 TIL 制备成纳米混悬剂及其粉末后, 进一步采用骨架材料 HPMC 制备成缓释片。对影响缓释片中 TIL 释放的 HPMC 种类及用量、PEG 种类及用量, 硬脂酸镁用量等因素进行考察, 正交试验优化得出最佳处方, 并研究缓释片最佳处方的释药机制。

1 材料与仪器

1.1 材料

TIL 对照品, 批号 20170510S, 质量分数 98.8%, 上海市中药研究所; 乳糖, 药用级, 批号 50522168, 上海宏运化工有限责任公司; 聚维酮 K30 (PVP K30), 批号 N2017171025, 杭州绿科科技发展有限公司; 硬脂酸镁, 批号 160505, 郑州智逸化工产品有限公司; 羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 上海卡乐康包衣技术有限公司; 聚乙二醇 (PEG)、十二烷基硫酸钠 (SDS)、甘露醇等, 国药集团化学试剂有限公司。

1.2 仪器

1260 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技中国

有限公司; K207 型超声仪, 巴克超声波科技有限公司; BP 210D 型电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司; AH-100D 型高压均质机, 加拿大 ATS 公司; LGJ-10 型冷冻干燥机, 北京松原华兴科技发展有限公司; YC-1 型手摇单冲压片机, 广州金本机械设备有限公司; ZRS-8 型智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂。

2 方法与结果

2.1 TIL 含量测试方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Waters C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 检测波长 331 nm; 流动相为乙腈-0.5 甲酸水溶液 (65:35); 柱温 35 °C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 20 μL; 理论塔板数以 TIL 计算不低于 8 500; 色谱图见图 1。

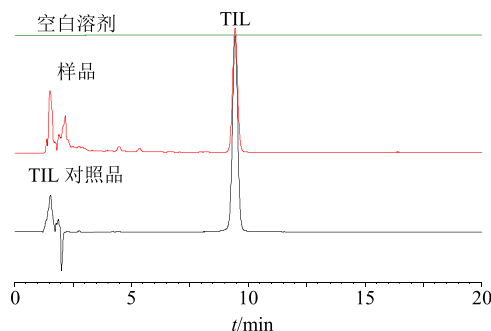


图 1 空白溶剂、纳米混悬剂冻干粉缓释片样品和 TIL 对照品的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank solvent, TIL nanosuspension lyophilized powder sample, and TIL reference substance

2.1.2 线性关系考察 精密称取 TIL 对照品 12.00 mg, 置于 50 mL 量瓶中。加入适量乙腈超声 2 min, 定容后作为 TIL 对照品溶液的储备液, 质量浓度为 240 μg/mL。精密量取适量 TIL 对照品储备液, 用乙腈进一步配制质量浓度 0.03、0.15、1.50、15.0、30.00、60.00 μg/mL 对照品溶液。进 HPLC 测定不同质量浓度 (C) 的峰面积 (A), 并线性拟合。得出拟合方程为 $A = 18.7152C - 1.1361$, $r = 1.0000$ 。

2.1.3 供试品溶液的配制 取 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片 10 片, 研磨后精密称取粉末 0.5 g, 转移至 100 mL 量瓶中, 加入乙腈超声溶解后定容、混匀, 滤过后取续滤液 1.0 mL 至 10 mL 量瓶中, 流动相定容、混匀后即得 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片供试品溶液。

2.1.4 精密度考察 取高 (60 $\mu\text{g/mL}$)、中 (15 $\mu\text{g/mL}$) 和低 (0.03 $\mu\text{g/mL}$) TIL 对照品溶液。分别于 1 d 内连续进样 6 次, 计算各个质量浓度的 RSD 值, 考察日内精密度。结果显示 3 种质量浓度对照品溶液 RSD 值均 $<0.64\%$ ($n=6$)。于 6 d 内分别考察 3 种质量浓度的日间精密度, 结果显示, 3 种质量浓度的 RSD 值均 $<1.11\%$ ($n=6$)。

2.1.5 稳定性考察 取“2.1.3”项下供试品溶液, 考察 6 d 内峰面积变化情况。结果显示 RSD 值为 0.92%, 表明供试品溶液在 6 d 内稳定性良好。

2.1.6 重复性考察 按照“2.1.3”项下操作方法, 平行制备 6 份样品, 加入乙腈超声溶解后定容、滤过, HPLC 进样测定峰面积, 计算 RSD 值。计算结果显示, RSD 值为 1.66%, 说明该法重复性较好。

2.1.7 加样回收率考察 取 TIL 含量已测定的缓释片粉末, 平行称取 9 份, 每份 0.5 g, 分别精密加入 1.0 mL 的高 (30 $\mu\text{g/mL}$)、中 (15 $\mu\text{g/mL}$) 和低 (1.5 $\mu\text{g/mL}$) TIL 对照品溶液, 按照“2.1.3”项下操作步骤处理样品, 经 HPLC 测定 TIL 含量, 计算回收率。计算结果显示平均回收率为 99.32%, RSD 值为 1.37% ($n=9$)。

2.1.8 定量限和检测限 取 TIL 对照品溶液, 逐步稀释后分别进 HPLC 测定各个质量浓度对应的信噪比 (S/N) 值。以 $S/N=10$ 作为定量限, 以 $S/N=3$ 作为检测限。结果显示, 该法的定量限为 25.0 ng, 检测限为 10 ng。

2.2 TIL 纳米混悬剂及冻干粉的制备^[12]

称取 220 mg TIL、200 mg PVP K30 和 300 mg SDS 置于烧杯中, 并加入 50 mL 蒸馏水。将烧杯置于 85 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴中至体系熔融, 超声 20 min。在压力为 60.0 MPa (600 bar) 的压力下循环均质 6 次, 继续在压力为 100.0 MPa (1 000 bar) 的压力下循环均质 10 次, 迅速置于 -8 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱固化即得 TIL 纳米混悬剂。

冻干粉的制备采用乳糖-甘露醇 (3:1) 作为冻干保护剂。TIL 纳米混悬剂滤过后, 将制备的 TIL 纳米混悬剂分成若干份, 每份 2.0 mL。将纳米混悬液置于西林瓶中, 加入冻干保护剂, 其最终质量浓度为 0.01 g/mL, 混匀。于 -50 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱预冻 4 h 后, 于 -45~-30 $^{\circ}\text{C}$ 进行减压冷冻干燥约 42 h, 最终得 TIL 纳米混悬剂冻干粉, 密封保存, 备用。

2.3 粒径及 Zeta 电位测定

分别取 TIL 纳米混悬剂和冻干粉, 用蒸馏水适

当稀释或复溶后加入到比色皿中, 测定 TIL 纳米混悬剂冻干前和冻干后粒径及 Zeta 电位。结果显示, 冻干前平均粒径及 Zeta 电位分别为 (164.41 $\pm$ 9.72) nm 和 (-37.21 $\pm$ 2.38) mV; 冻干后分别为 (211.83 $\pm$ 11.26) nm 和 (-31.66 $\pm$ 2.92) mV。可以看出, 冻干后粒径有所增大, Zeta 电位绝对值变小。

2.4 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的制备工艺

取 TIL 纳米混悬剂冻干粉 100 mg (约含 20 mg 的 TIL), 加入 HPMC (骨架缓释材料)、PEG (释药速率调节剂) 等, 适量乳糖调整片质量至 0.5 g, 混匀。加入 8% 的淀粉浆适量 (黏合剂), 搅拌均匀, 制备 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的软材。过 18 目筛, 置于真空干燥箱过夜干燥。颗粒再次过 18 目筛后加入适量硬脂酸镁, 混匀, 压片, 硬度为 45~65 N。

2.5 缓释片体外释药性能测定

采用超声处理的蒸馏水作为测定缓释片体外释药性能时的释药介质, 溶出仪转速设置为 100 r/min, 温度为 (37.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。取 6 片 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片, 同时放入溶出介质中, 分别于预定时间点进行取样 3.0 mL, 补加空白释药介质以保持释药介质总体积不变。加入乙腈至取样溶液中, 超声 10 min, 静置 20 min 后经微孔滤膜滤过后得滤液。取滤液按照“2.1.1”项下色谱条件进 HPLC 测定 TIL 的含量, 计算各个时间点的累积释放率, 绘制释药曲线。

2.6 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片单因素考察

2.6.1 HPMC 型号对释药的影响 在保持其他处方不变的前提下, 考察 HPMC 型号 (HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M) 对 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药的影响。考察结果显示 (图 2), 单独采用 HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC

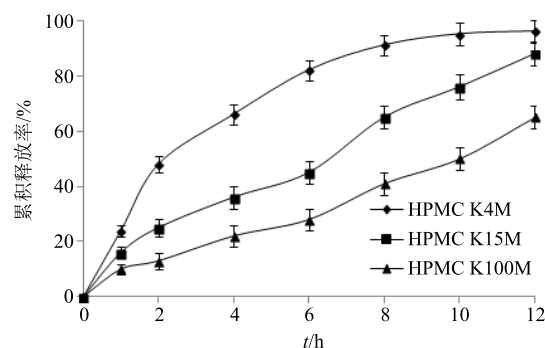


图 2 骨架材料对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 2 Effects of framework excipients on release behavior ($n=3$)

K100M 作为骨架材料时, TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的体外释药均不大理想。HPMC K4M 释药过快, 而 HPMC K100M 释药过慢。HPMC K15M 释药速率适中, 但累积释放度不高。

2.6.2 HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例对释药的影响 由“2.6.1”项下 HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M 3 种型号对 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药的结果, 为获得理想的释药过程, 将 HPMC K4M 和 HPMC K15M 2 种型号联合应用。结合课题组研究经验^[10-11], 在保持其他处方不变的前提下, 分别考察 HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例为 3:1、2:1、1:1 时对 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药的影响。考察结果显示 (图 3), 随着 HPMC K4M 的比例增加, 释药速率呈现加快趋势。HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例为 2:1 时, 释药速率和 12 h 内的累积释放率相对较佳。

2.6.3 骨架材料用量对释药的影响 固定骨架材料 HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例为 2:1, 分别考察骨架材料用量为 40、50、60 mg 时对缓释片体外释药的影响。考察结果 (图 4) 显示, 当骨架材料用量为 40 mg 时释药速率相对较快。当用量为 50 mg

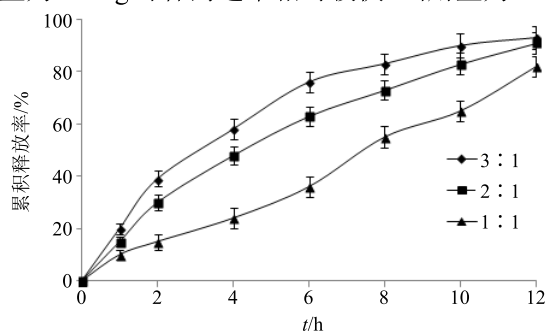


图 3 骨架材料比例对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 3 Effects of proportion of framework excipients on release behavior ($n=3$)

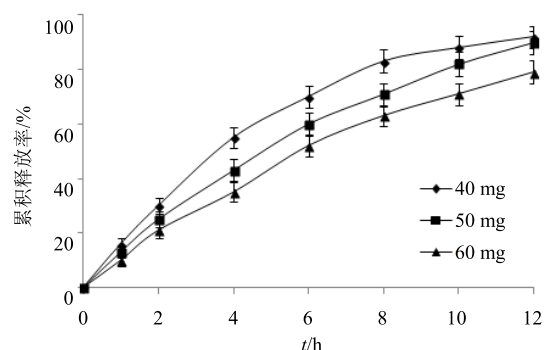


图 4 骨架材料用量对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 4 Effects of amounts of framework excipients on release behavior ($n=3$)

时, 释药速率虽有所下降, 但 12 h 内的累积释放度接近用量为 40 mg 时的累积释放度。骨架材料用量为 60 mg 时释药速率和 12 h 的累积释放度均较低。

2.6.4 PEG 型号对释药的影响 HPMC 遇水即可形成凝胶层, 阻滞药物释放, 为获得理想的释药速率和 12 h 的累积释放度, 在 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片处方中加入一定量的 PEG, PEG 遇水溶解后在凝胶层中留下释药空隙, 可实现调节缓释片释药速率作用。由考察结果可知 (图 5), 释药速率和 12 h 内的累积释放率随着 PEG 相对分子质量的增大呈现下降趋势。尽管 PEG 400 与 PEG 4000 累积释放率较为接近, 但 PEG 400 的前期释药速率较快, 因此选择 PEG 4000 作为释药速率调节剂。

2.6.5 PEG 4000 用量对释药的影响 选择 PEG 4000 作为释药速率调节剂, 在保持其他处方不变的前提下, 考察其不同用量 (10、15、20 mg) 对缓释片释药速率及 12 h 内累积释放率的影响。由结果可知 (图 6), 随着 PEG 4000 用量的下降, 缓释片释药速率及 12 h 内累积释放率均呈现下降趋势。可见, PEG 4000 用量对 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药有一定影响。

2.6.6 硬脂酸镁用量对释药的影响 据报道^[10], 缓

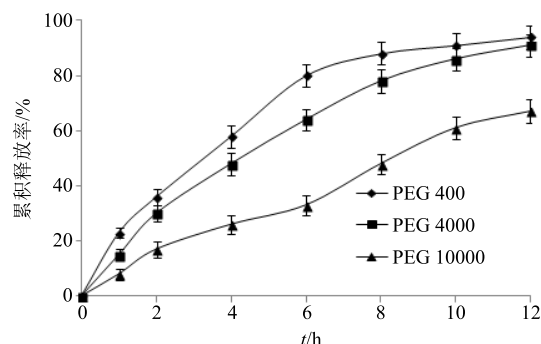


图 5 PEG 型号对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 5 Effects of model of PEG on release behavior ($n=3$)

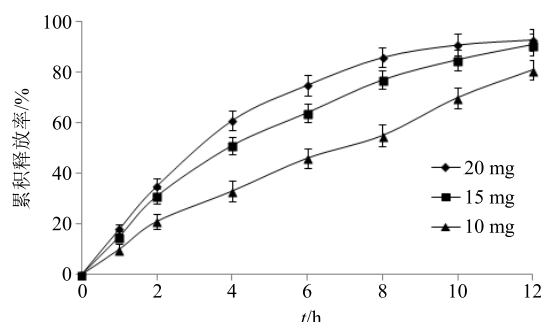


图 6 PEG 4000 用量对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 6 Effects of amounts of PEG 4000 on release behavior ($n=3$)

释片润滑剂对释药速率及累积释放率也具有一定影响。在保持其他处方不变的前提下,考察润滑剂硬脂酸镁用量为 0.5%、1.0%、1.5% 时对缓释片释药速率及 12 h 内累积释放率的影响,结果见图 7。随着硬脂酸镁的用量增加,释药速率及 12 h 内累积释放率均呈下降趋势。

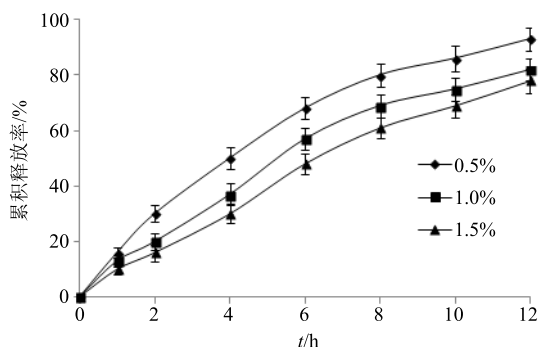


图 7 硬脂酸镁用量对释药行为的影响 ($n=3$)

Fig. 7 Effects of amounts of magnesium stearate on release behavior ($n=3$)

2.7 正交试验优化 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片处方

结合单因素试验考察情况,选择缓释片骨架材料 HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例 (A) 及其用量 (B)、PEG 4000 用量 (C) 和硬脂酸镁用量 (D) 4 个因素,每个因素设置 3 个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验进一步优化 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的处方。参考《中国药典》2015 年版四部附录 XIXD 缓控释制剂的指导原则,以 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片在 2 h 时间点的累积释放率 (L_2) 有无突释或时滞情况 (权重系数设置为 1),在 6 h 时间点的累积释放率 (L_6) 是否存在释放不足或释放过多情况 (权重系数设置为 1),在 12 h 时间点的累积释放率 (L_{12}) 是否释放完全 (权重系数设置为 2)。在 2 (L_2)、6 (L_6)、12 h (L_{12}) 的 3 个考察时间点经加权相加后得出 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的综合评价结果。综合评价公式为 $L = |L_2 - 0.20| \times 100 \times 1 + |L_6 - 0.60| \times 100 \times 1 + |L_{12} - 0.95| \times 100 \times 2$ 。

由正交试验及方差分析结果分别见表 1、2。选择考察的各因素最佳组合为 $A_2B_1C_3D_1$,对 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药影响的顺序为 $A > D > C > B$ 。其中因素 HPMC K4M 和 HPMC K15M 比例 (A) 对缓释片体外释药有显著性影响 ($P < 0.05$)。因此,TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片最佳制备处方:骨架材料 HPMC K4M 和 HPMC K15M 用

表 1 正交试验设计与结果

试验号	A	B/mg	C/mg	D/%	L
1	3 : 1 (1)	40 (1)	10 (1)	0.5 (1)	25.4
2	3 : 1 (1)	50 (2)	15 (2)	1.0 (2)	27.7
3	3 : 1 (1)	60 (3)	20 (3)	1.5 (3)	28.1
4	2 : 1 (2)	40 (1)	15 (2)	1.5 (3)	22.4
5	2 : 1 (2)	50 (2)	20 (3)	0.5 (1)	16.3
6	2 : 1 (2)	60 (3)	10 (1)	1.0 (2)	23.1
7	1 : 1 (3)	40 (1)	20 (3)	1.0 (2)	19.2
8	1 : 1 (3)	50 (2)	10 (1)	1.5 (3)	25.7
9	1 : 1 (3)	60 (3)	15 (2)	0.5 (1)	20.5
R_1	81.2	67.0	74.2	62.2	
R_2	61.8	69.7	70.6	70.0	
R_3	65.4	71.7	63.6	76.2	
R	19.4	4.7	10.6	14.0	

表 2 方差分析结果

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	70.995 6	2	19.142 0	$P < 0.05$
B	3.708 9	2	1.000 0	
C	19.368 9	2	5.222 3	
D	32.808 9	2	8.846 0	
$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$				

量比为 2 : 1,每片用量为 40 mg,PEG 4000 用量为 20 mg,硬脂酸镁用量为片质量的 0.5%。其中,制备的缓释片每片含 20 mg 的 TIL。经计算,综合评分 L 为 15.8。

2.8 工艺验证及释药模型拟合

按照“2.7”项下确定的 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片制备工艺,平行制备 3 批,按照“2.5”项下进行体外释放试验,结果见图 8,TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片制备工艺重现性良好。分别采用不同释药模型对缓释片体外释药进行模型拟合,结果见表 3。结果显示 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药行为更符合 Higuchi 释药模型 $M_t/M_\infty = 0.286 8 t^{1/2} - 0.073 8$ 。从 Ritger-Peppas 拟合方程为 $\ln(M_t/M_\infty) = 0.700 3 t - 1.758 8$,可以得出 $n = 0.703 2$,因此制备的 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片的释药机制为扩散与骨架溶蚀并存。扩散可能与 PEG 4000 溶解后留下释药通道有关,而骨架溶蚀则与 HPMC 特性有关^[16]。

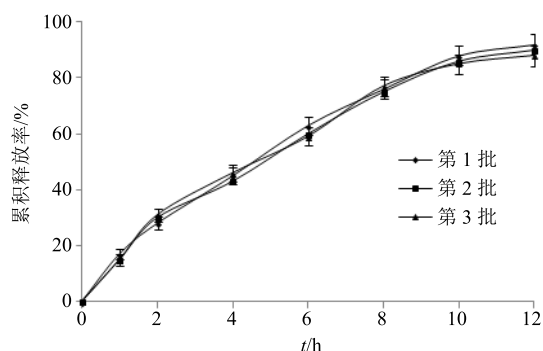
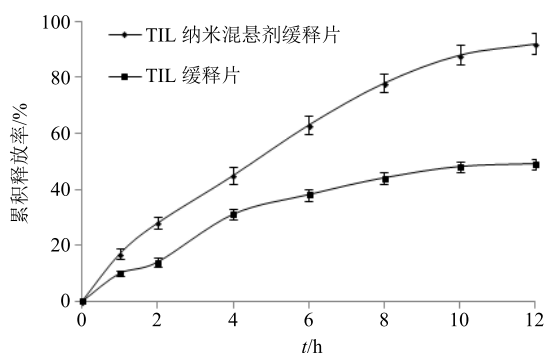
图 8 凝胶骨架缓释片重复性研究 ($n=6$)Fig. 8 Repeatability study of sustained release tablets ($n=6$)

表 3 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^2	n
Ritger-Peppas 模型	$\ln(M_t/M_\infty)=0.700\ 3\ t-1.758\ 8$	0.997\ 0	0.700\ 3
Higuchi 模型	$M_t/M_\infty=0.286\ 8\ t^{1/2}-0.073\ 8$	0.981\ 4	—
一级模型	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.210\ 4\ t+0.108\ 1$	0.980\ 2	—
零级模型	$M_t/M_\infty=0.076\ 5\ t+0.099\ 9$	0.963\ 3	—

图 9 TIL 与纳米混悬剂冻干粉缓释片的比较 ($n=3$)Fig. 9 Comparison on drug release between tilianin and sustained-release tablets of tilianin nanosuspension lyophilized powder ($n=3$)

3 讨论

TIL 纳米混悬剂采用 PVP K30 和 SDS 作为联合稳定剂。其中, PVP K30 是一种空间稳定剂, 具有立体稳定效果; SDS 为一种阴离子表面活性剂, 有助于降低界面张力, 提供电荷排斥效应。两者可通过正负电荷粒子吸附从而形成更为紧密的表面活性剂二元保护层, 有利于药物充分分散^[16]。不同润滑剂对缓释片质量影响较大, 前期预试验结果显示, 滑石粉作为润滑剂时缓释片表面色泽不均匀, 有些许杂斑。而采用微粉硅胶作为润滑剂时, 可能由于其较强的吸附作用, 导致累积释放率有所下降。硬

2.9 TIL 缓释片与其纳米混悬剂缓释片体外释药情况比较

按照“2.7”项下 TIL 纳米混悬剂缓释片制备工艺, 制备 TIL 原料药缓释片, 片质量采用乳糖补充。按照“2.5”项下体外释放度评价方法, 比较 TIL 原料药缓释片与其纳米混悬剂冻干粉缓释片体外释药情况, 结果见图 9。将 TIL 制备成纳米混悬剂, 进一步采用 HPMC 制备成缓释片后, 体外溶出速率及累积溶出度得到极大提高, 12 h 内的累积释放率达到 92.36%。而 TIL 原料药缓释片在 12 h 内的累积释放率仅为 46.36%。

脂酸镁作为润滑剂时缓释片片剂外观完整、表面色泽均匀、硬度适中, 因此最终选择硬脂酸镁作为纳米混悬剂冻干粉缓释片的润滑剂。硬脂酸镁的用量也会影响缓释片的释药速率及累积释放率^[17-19], 经考察最终确定其用量为 0.5%。

很多研究采用固体脂质纳米粒与凝胶骨架缓释片技术相结合^[17,19-21], 但固体脂质纳米粒本身载药量不高, 导致缓释片的剂量不高, 使得固体脂质纳米粒与缓释技术联合使用后, 缓释片的剂量受到一定的限制。本研究采用纳米混悬剂技术与凝胶骨架缓释片技术联合使用, 不仅保留了解决纳米制剂溶出速率过快问题的优点, 同时也为高剂量纳米制剂缓释片的制备提供了参考。通过调整纳米混悬剂的用量, 可实现缓释片剂量调整。本研究成功制备了 TIL 纳米混悬剂缓释片, 体外缓释特征明显, 释药行为符合 Higuchi 释药模型。缓释片控制纳米粒缓慢释放的可能机制为 TIL 纳米混悬剂冻干粉缓释片在水相环境中, 缓释片中 HPMC 材料遇水水化在片剂外部形成阻滞层, 而阻滞层的形成对 TIL 纳米粒的释放起到阻滞作用。与此同时缓释片中 PEG 4000 (释药速率调节剂) 遇水溶解, 在阻滞层形成了纳米粒的释药通道, 纳米粒或者经释药孔道扩散出去, 或者待 HPMC 溶蚀后释放 (图 10)。TIL 缓释片与其纳米混悬剂缓释片体外释药情况比较结果可以看

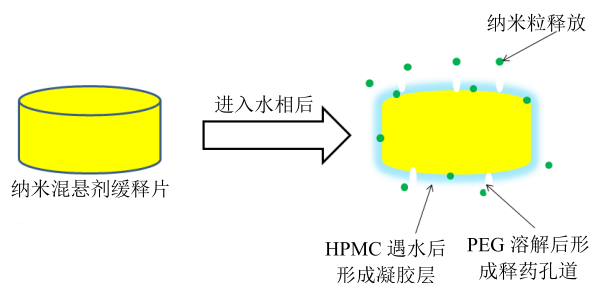


图10 纳米混悬剂冻干粉缓释片示意图

Fig. 10 Schematic diagram of sustained-release tablets of nanosuspension lyophilized powder

出, TIL 纳米混悬剂缓释片体外溶出速率及累积溶出度均高于 TIL 缓释片。这与纳米混悬剂技术极大提高了 TIL 的溶解度有关^[22], 在“2.5”项下体外释放度评价方法中, 由于释放介质未加表面活性剂, TIL 未达漏槽条件, 导致 TIL 沉淀于溶出杯中, 不能被检测到。但仍有大量工作尚未完成, 下一步工作将对 TIL 安全性^[23]、剂量、缓释片体内药动学行为、药效等进行研究^[23-24]。

参考文献

- [1] Tan M M, He C H, Jiang W, *et al.* Development of solid lipid nanoparticles containing total flavonoid extract from *Dracocephalum moldavica* L. and their therapeutic effect against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12(4): 3253-3265.
- [2] 曾 诚, 郑瑞芳, 都研文, 等. TAT 和 PEG 双修饰田蓟苷复合磷脂脂质体的工艺优化及体外评价 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5061-5069.
- [3] Kerem Y, Eastvold J S, Faragoi D, *et al.* The role of prehospital electrocardiograms in the recognition of ST-segment elevation myocardial infarctions and reperfusion times [J]. *J Emerg Med*, 2014, 46(2): 202-207.
- [4] Wang Y, Ren Q, Zhang X, *et al.* Neuroprotective mechanisms of calycosin against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 537-546.
- [5] 曾 诚, 马丽月, 于 宁, 等. 香青兰提取物基本理化性质研究 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3817-3823.
- [6] 曾 诚, 杨晓艺, 帕依曼·亥米提, 等. 田蓟苷在不同介质中的平衡溶解度及油水分配系数 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 84-87.
- [7] 谭梅娥, 姜 雯, 曾 诚, 等. 田蓟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] 袁 勇, 王新春, 陈卫军, 等. 田蓟苷微乳在大鼠体内的药动学及生物利用度 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(20): 1815-1819.

- [9] 罗开沛, 李小芳, 罗 佳, 等. 纳米混悬技术在中药制剂中的应用及发展趋势 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 865-871.
- [10] 苏文晶, 肖 瑶, 张明珠, 等. 番荔枝素纳米混悬剂的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 966-972.
- [11] 李怡静, 敖 惠, 李好文, 等. 西瑞香素纳米混悬剂的制备及其体外抗肿瘤作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 231-237.
- [12] 张小飞, 果秋婷. 姜黄素纳米混悬剂的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. 中药材, 2015, 38(1): 163-166.
- [13] 石 淼, 张 洪, 吕 舰, 等. 氯雷他定纳米混悬剂的制备与稳定性考察 [J]. 医药导报, 2018, 37(11): 1381-1385.
- [14] 蒋 爱, 李国源, 王 鑫, 等. 星点设计-效应面法优化紫杉醇-白桦脂酸混合纳米混悬剂 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 852-859.
- [15] 袁 勇, 邢建国, 王新春, 等. 香青兰黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1667-1670.
- [16] Mandal B, Moulik S P, Ghosh S. Physicochemistry of interaction of polyvinylpyrrolidone (PVP) with sodium dodecyl sulfate (SDS) in salt solution [J]. *J Surf Interfaces Mater*, 2013, 1(1): 77-86.
- [17] 邓向涛, 阮晓东, 郝海军. 马钱子碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的研制 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5298-5304.
- [18] 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.
- [19] 郭留城, 杜利月, 郝海军, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片的制备及处方优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1893-1897.
- [20] 曹伶俐, 刘 刚, 胡 彬, 等. 槲皮素固体脂质纳米粒凝胶骨架缓释片制备工艺研究 [J]. 中药材, 2016, 39(6): 1369-1371.
- [21] 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.
- [22] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.
- [23] 贾 欣, 张超锋, 张青青, 等. 2-甲氧基雌二醇纳米混悬剂的安全性实验 [J]. 医药导报, 2016, 35(9): 934-937.
- [24] 王金凤, 王 芳, 杨翠燕, 等. 鸢尾苷元胃内漂浮缓释片兔体内药动学及其体内外相关性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 266-271.