

# 芹菜素固体分散体胃漂浮片制备、药动学评价及体内外相关性研究

张留超<sup>1</sup>, 李高申<sup>1</sup>, 刘勇华<sup>1\*</sup>, 朱家豪<sup>2</sup>

1. 黄河科技学院, 河南 郑州 450005

2. 上海雷允上药业有限公司, 上海 201401

**摘要:** 目的 制备芹菜素固体分散体胃漂浮片 (apigenin solid dispersion gastric floating tablet, Api-SD-GFT), 评价其口服药动学行为及体内外相关性。方法 选择羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) K15M、十六醇和 NaHCO<sub>3</sub> 用量为 Api-SD-GFT 主要影响因素, Api-SD-GFT 在 2、6、12 h 累积释放率的综合评分为响应值, Box-Behnken 设计-效应面法优化 Api-SD-GFT 处方工艺。测定 Api-SD-GFT 溶蚀率, 并研究释药机制。6 只 Beagle 犬随机分成 2 组, 考察 Api-SD-GFT 药动学行为。采用 Loo-Rigelman 法考察 Api-SD-GFT 体内外相关性。结果 Api-SD-GFT 最佳处方为 HPMC K15M 用量为 31%, 十六醇用量为 9%, NaHCO<sub>3</sub> 用量为 9.5%。Api-SD-GFT 漂浮时间大于 12 h, 溶蚀率为 (79.49 ± 3.12) %。Api-SD-GFT 具有明显的缓释特征, 12 h 累积释放率达 92.1%。释药行为符合一级模型, 释药机制为扩散和骨架溶蚀并存。Api-SD-GFT 血药浓度 (C<sub>max</sub>) 增加至 (464.91 ± 157.04) ng/mL, 半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 延长至 (9.43 ± 2.23) h, 相对生物利用度提高至 4.50 倍。Api-SD-GFT 在 pH 2.0 磷酸盐缓冲液介质中体外释放率与体内吸收率具有相关性。结论 Api-SD-GFT 工艺重复性良好, 显著提高了芹菜素生物利用度, 且体内外相关性良好。

**关键词:** 芹菜素; 固体分散体; 胃漂浮片; Box-Behnken 设计-效应面法; 药动学; 生物利用度; 体内外相关性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)19-6519-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.007

## Apigenin solid dispersion gastric floating tablet: Preparation, oral pharmacokinetics and *in vitro-in vivo* correlation

ZHANG Liuchao<sup>1</sup>, LI Gaoshen<sup>1</sup>, LIU Yonghua<sup>1</sup>, ZHU Jiahao<sup>2</sup>

1. Huanghe Science & Technology College, Zhengzhou 450005, China

2. Shanghai Lei Yun Shang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China

**Abstract: Objective** To prepare apigenin solid dispersion gastric floating tablet (Api-SD-GFT), and to evaluate pharmacokinetic behavior and its *in vitro-in vivo* correlation. **Methods** Amount of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K15M, hexadecyl alcohol and NaHCO<sub>3</sub> were selected as main influencing factors, the composite score of cumulative rate at 2, 6, 12 h was used as response value, Box-Behnken design-response surface method was employed to optimize Api-SD-GFT formulation. Corrosion rate of Api-SD-GFT was determined and release mechanism was also studied. Six Beagle dogs were randomly divided into two groups, and the pharmacokinetic behavior of Api-SD-GFT was studied. Loo-Rigelman method was selected to evaluate *in vitro-in vivo* correlation of Api-SD-GFT. **Results** Optimal formulation of Api-SD-GFT: Amount of HPMC K15M, Hexadecyl alcohol and NaHCO<sub>3</sub> were 31%, 9% and 9.5%, respectively. The floating time of Api-SD-GFT was more than 12 h, and the corrosion rate was (79.49 ± 3.12) %. Sustained-release characteristic of Api-SD-GFT was obvious and cumulative release rate in 12 h was 92.1%. Release behavior was in accordance with the first-order model, and release mechanism was the coexistence of diffusion and matrix erosion. Pharmacokinetic results showed that C<sub>max</sub> of Api-SD-GFT was enhanced to (464.91 ± 157.04) ng/mL, t<sub>1/2</sub> was prolonged to (9.43 ± 2.23) h, and relative bioavailability was enhanced to 4.50 times. *In vitro* release rate of Api-SD-GFT was correlated with *in vivo* absorption rate of pH 2.0 phosphate buffer medium. **Conclusion** Reproducibility of Api-SD-GFT was favorable, bioavailability of apigenin was significantly increased, and the correlation *in vitro-in vivo* was good.

收稿日期: 2024-03-31

基金项目: 河南省科技公关项目 (232102310421); 河南省研究生教育改革与质量提升工程项目 (YJS2023JD68)

作者简介: 张留超 (1969—), 男, 学士, 副教授, 从事中医药及中药新技术研究。Tel: (0371)68786219 E-mail: zlc761213@126.com

\*通信作者: 刘勇华 (1979—), 男, 硕士, 副教授, 从事临床药学及教学研究。Tel: (0371)68782349 E-mail: lyhb2020@126.com

**Key words:** apigenin; solid dispersion; gastric floating tablet; Box-Behnken design-response surface method; pharmacokinetic; bioavailability; *in vitro-in vivo* correlation

芹菜素 (apigenin) 在卷柏科卷柏全草、伞形科植物旱芹叶、柏科圆柏叶中均可提取得到, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化、降血压等活性<sup>[1-3]</sup>。化疗性胃肠损伤发生率很高, 严重影响患者生活质量及肿瘤治疗效果。芹菜素具有胃黏膜损伤保护作用<sup>[4]</sup>, 同时也具有治疗胃癌作用<sup>[3]</sup>、抗肺纤维化<sup>[2]</sup>等作用, 可用于胃部疾病治疗, 且毒性极低<sup>[5]</sup>, 具有开发价值。本课题组测得芹菜素在 37 °C 水中溶解度仅 (1.93 ± 0.02) μg/mL, 导致药物溶出速率及溶出度较低。芹菜素在弱碱性及碱性环境中, 脂溶性和稳定性均较差<sup>[6]</sup>, 大鼠口服生物利用度不足 1%<sup>[7]</sup>, 严重影响了药效发挥。

目前芹菜素制剂新技术研究有磷脂复合物<sup>[7]</sup>、自微乳<sup>[8]</sup>、脂质纳米粒<sup>[9]</sup>等。但磷脂复合物黏性大, 稳定性及成药性均较差; 自微乳含有大量的表面活性剂, 安全性存疑; 脂质纳米粒处方工艺复杂, 稳定性差, 大规模生产难度高。这些制剂新技术均未考虑芹菜素在弱碱性及碱性环境稳定性问题, 具有一定的片面性。

胃漂浮片 (gastric floating tablets, GFT) 是依据流体动力学平衡体系原理设计而成, 遇水膨胀后可漂浮在胃液表面并持续释放药物, 从而实现胃部定位、长效治疗<sup>[10-11]</sup>。研究结果显示<sup>[6]</sup>, 芹菜素在模拟胃液中脂溶性良好且稳定性高, 将其制备成胃漂浮片可避免药物在肠道部位降解, 同时也利于胃部疾病的治疗。芹菜素水溶性极差, 李伟宏等<sup>[12]</sup>采用聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus) 作为载体制备了芹菜素固体分散体 (apigenin solid dispersion, Api-SD), 但研究发现血药浓度波动大, 半衰期仅 (3.63 ± 0.87) h, 生物利用度改善幅度有限。为改善 Api-SD 这些问题, 本研究采用羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) K15M 为骨架材料, 十六醇和 NaHCO<sub>3</sub> 作为助漂剂制备了芹菜素固体分散体胃漂浮片 (apigenin solid dispersion gastric floating tablets, Api-SD-GFT)。考察 Api-SD-GFT 漂浮性能及其释药机制等, 并以芹菜素胶囊为参考研究 Api-SD-GFT 口服药动学及其体内外相关性, 期望为芹菜素新型制剂研发提供新策略, 也为 Api-SD-GFT 后续研究奠定基础。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

SQP 型电子天平, 德国赛多利斯科学仪器公司; 1200 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; N-1300S 型旋转蒸发仪, 东京理化器械株式会社; KQ-300GDV 型超声仪, 昆山市超声仪器有限公司; TK-XRD-201 型 X 射线粉末衍射仪 (XRPD), 北京泰坤工业设备有限公司; 400R 型高速离心机, 德国赫洛莱博仪器公司; SNTR-8400AT 型智能溶出试验仪, 日本岛津仪器公司; TDP-6 型压片机, 吉首市中诚制药机械厂; HSC-12/24B 型氮吹仪, 天津市恒奥科技发展有限公司。

### 1.2 材料与动物

芹菜素对照品, 批号 Z10N8147962, 质量分数 98%, 上海源叶生物科技有限公司; 水飞蓟宾对照品, 批号 20200313, 质量分数 98%, 上海纯优生物科技有限公司; 芹菜素原料药, 批号 20211022, 质量分数 97%, 南京泽朗农业发展有限公司; HPMC K4M (批号 20210811)、HPMC K15M (批号 20210724) 和 HPMC K100M (批号 20210524) 济南东远化学有限公司; 芹菜素胶囊, 每粒含芹菜素 5 mg, 羧甲基淀粉钠 30 mg, 微晶纤维素 30 mg, 实验室自制; 十六醇, 批号 20210401, 江西阿尔法高科药业有限公司; NaHCO<sub>3</sub>, 批号 20200109, 成都华邑药用辅料制造有限责任公司; 十二烷基硫酸钠 (SDS), 批号 20201206, 国药集团化学试剂有限公司; 乳糖, 批号 201002, 北京艾普迪医药科技有限公司; 硬脂酸镁, 批号 210114, 西格玛奥德里奇贸易有限公司。

Beagle 犬, 雌雄各半, 体质量 9.2~10.8 kg, 购自河南省动物实验中心 [许可证号 SCXK (豫) 2020-0001]。所有动物实验均遵循黄河科技学院有关实验动物管理和使用的规定, 符合 3R 原则。

## 2 方法与结果

### 2.1 Api-SD-GFT 的制备

**2.1.1 Api-SD 的制备** 取芹菜素原料药 1 g 和 Soluplus 粉末 5 g, 置于圆底烧瓶中, 加入 200 mL 无水乙醇后密封, 置于 45 °C 水浴中磁力搅拌 (转速 700 r/min) 3 h 得澄清溶液, 于旋转蒸发仪上除尽无水乙醇, 即得 Api-SD<sup>[12]</sup>, 置于 45 °C 真空干燥箱中过夜, 取出后密封保存。

**2.1.2 Api-SD-GFT 的制备** 固定 Api-SD-GFT 中芹菜素处方量为 20 mg/片 (含 Api-SD 约 120 mg/片)。取 Api-SD 粉末、HPMC K15M (骨架材料)、十六醇 (助漂剂)、NaHCO<sub>3</sub> (助漂剂) 和乳糖等辅料, 过 80 目筛, 等量递加进行混匀, 称定质量后加入 1%硬脂酸镁 (润滑剂) 混匀。单冲压片机上压制 Api-SD-GFT, 测得片质量约 0.5 g/片, 硬度为 (50±5) N, 片剂直径为 8 mm。阴性样品同法制备 (不含芹菜素)。

## 2.2 芹菜素含量测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Eclipse Plus C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水 (63:37, 体积分数为 50%的稀磷酸调 pH 值至 3.2) 溶液; 柱温为 30 °C; 检测波长为 268 nm; 进样量为 10 μL; 体积流量为 1.0 mL/min。理论塔板数以芹菜素计不低于 6 500。

**2.2.2 线性关系考察** 精密称芹菜素对照品 18.48 mg 至 50 mL 量瓶中, 加 40 mL 甲醇超声溶解后稀释定容, 得 369.6 μg/mL 对照品储备液。采用甲醇稀释成 9.240、4.620、2.310、1.155、0.115 5、0.057 75 μg/mL 系列芹菜素对照品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定各质量浓度 (Y) 的峰面积 (X), 得标准曲线方程为  $Y=0.024X+0.189$ ,  $r=0.9999$ , 结果表明, 芹菜素在 0.057 75~9.240 μg/mL 线性关系良好。

**2.2.3 Api-SD-GFT 供试品溶液的制备** 精密称取 Api-SD-GFT 粉末约 0.5 g 至 100 mL 量瓶中, 加甲醇 80 mL 超声 10 min (功率为 200 W), 放冷后加甲醇稀释定容。过 0.45 μm 微孔滤膜, 精密取 1 mL 续滤液至 50 mL 量瓶中, 流动相稀释定容即得 Api-SD-GFT 供试品溶液。

**2.2.4 专属性考察** 按“2.2.3”项下方法制备阴性样品溶液, 另取 Api-SD-GFT 供试品溶液和芹菜素对照品溶液 (质量浓度为 2.310 μg/mL), 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 结果见图 1, 表明专属性较高。

**2.2.5 精密度考察** 取 9.240 μg/mL (高)、2.310 μg/mL (中)、0.057 75 μg/mL (低) 芹菜素对照品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件分别连续测试 6 次, 测得芹菜素峰面积的 RSD 分别为 0.19%、0.16%、0.59%, 结果表明仪器精密度良好。

**2.2.6 稳定性考察** 取 Api-SD-GFT 供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、6、12、24 h, 按“2.2.1”

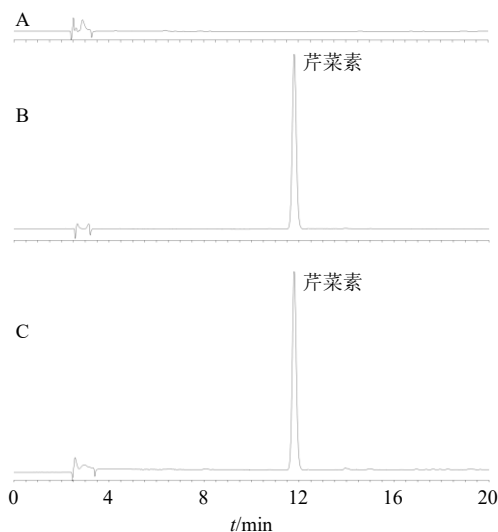


图 1 阴性溶液 (A)、芹菜素对照品溶液 (B) 和 Api-SD-GFT 样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of negative solution (A), apigenin reference substance solution (B) and Api-SD-GFT sample solution (C)

项下色谱条件进样测定, 测得芹菜素峰面积的 RSD 为 1.06%, 表明 Api-SD-GFT 供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.7 重复性考察** 平行制备 6 份 Api-SD-GFT 供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 测得芹菜素质量分数的 RSD 为 1.56%, 结果表明该方法重复性良好。

**2.2.8 加样回收率考察** 取 Api-SD-GFT 粉末 0.25 g 至 100 mL 量瓶中, 平行 9 份, 分为高、中、低 3 组, 分别加入 Api-SD-GFT 中芹菜素质量 150%、100%、50%的对照品, 后续按“2.2.3”项下方法操作, 并测定芹菜素含量, 计算得芹菜素的平均加样回收率为 99.10%, RSD 为 1.77%。

## 2.3 Api-SD 理化性质研究

**2.3.1 Api-SD 溶解度测定** 取过量芹菜素原料药、物理混合物 (芹菜素与 Soluplus 比例与 Api-SD 一致) 和 Api-SD 粉末, 置于 pH 2.0 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中, 超声 20 min, 底部仍可见芹菜素沉淀。25 °C 下恒温震荡 2 d, 8 500 r/min 离心 (离心半径 6.8 cm) 15 min, 取上清液测定质量浓度。结果显示, 芹菜素原料药、物理混合物和 Api-SD 中芹菜素溶解度分别为 (1.76±0.04)、(1.94±0.03)、(160.46±1.72) μg/mL。Api-SD 将芹菜素的溶解度提高至其原料药的 91.17 倍。

**2.3.2 Api-SD 晶型研究** 取芹菜素原料药、Soluplus

粉末、物理混合物（芹菜素与 Soluplus 比例与 Api-SD 一致）和 Api-SD 粉末进行 X 射线粉末衍射（X-ray powder diffraction, XRPD）扫描，扫描范围为  $3^{\circ}\sim 45^{\circ}$ ，速度为  $4^{\circ}/\text{min}$ ，结果见图 2。芹菜素在  $6.9^{\circ}$ 、 $10.0^{\circ}$ 、 $11.1^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ}$ 、 $14.9^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}$ 、 $18.2^{\circ}$ 、 $26.4^{\circ}$  等处出现特征晶型衍射峰。Soluplus 的 XRPD 图谱中未出现晶型峰，表明该材料为无定形物质。物理混合物 XRPD 图谱中可观察到芹菜素特征晶型峰，但强度有所下降，表明简单混合后芹菜素存在状态仍未改变。Api-SD 粉末 XRPD 图谱中芹菜素晶型峰消失，表明存在状态可能发生变化。

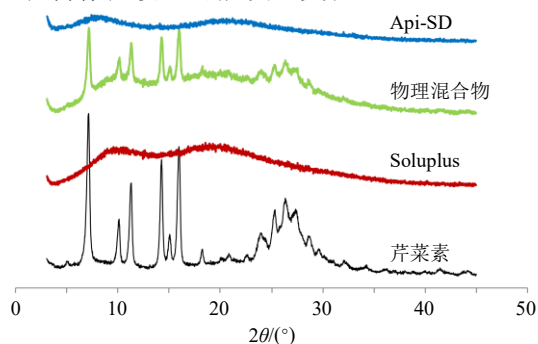


图 2 芹菜素原料药、Soluplus 粉末、物理混合物和 Api-SD 粉末的 XRPD 结果

Fig. 2 XRPD results of apigenin bulk drug, Soluplus powder, physical mixture and Api-SD powder

## 2.4 Api-SD-GFT 释药行为考察方法的建立

采用 pH 2.0 PBS 1 000 mL 作为 Api-SD-GFT 释药介质（超声 20 min 进行脱气处理），搅拌浆转速为 75 r/min，介质温度为  $(37.0\pm 0.2)^{\circ}\text{C}$ 。于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 取样 4 mL，立即补加 4 mL 空白介质。样品 8 500 r/min 离心（离心半径 6.8 cm）20 min，测定芹菜素含量，绘制释药曲线。

## 2.5 单因素考察 Api-SD-GFT 处方工艺

### 2.5.1 骨架材料 HPMC 型号的考察

固定 Api-SD 含量为 120 mg/片，十六醇用量为 8%、 $\text{NaHCO}_3$  用量为 10%，骨架材料用量为 30%，考察骨架材料 HPMC 型号（K4M、K15M 和 K100M）对 Api-SD-GFT 释药行为的影响。结果见图 3，不同型号骨架材料相对分子质量有较大差别，采用 HPMC K4M（相对分子质量较小）制得的 Api-SD-GFT 释药速率过快，8 h 时累积释放率接近 90%；而 HPMC K100M（相对分子质量较大）制得的 Api-SD-GFT 释药速率过慢，12 h 累积释放率仅约 70%。HPMC K15M 相对分子质量适中，控释效果相对理想，故选之作为 Api-SD-GFT 骨架材料。

### 2.5.2 HPMC K15M 用量的考察

固定 Api-SD 含量为 120 mg/片，十六醇用量为 8%、 $\text{NaHCO}_3$  用量为 10%，考察 HPMC K15M 用量对 Api-SD-GFT 释药行为的影响。结果见图 4，随着 HPMC K15M 用量的增加 Api-SD-GFT 释药速率下降，这是由于骨架材料用量越大，Api-SD-GFT 遇水水化后形成凝胶层越厚，释药阻力也越大<sup>[13]</sup>。可见 HPMC K15M 用量对 Api-SD-GFT 释药行为影响较大，后续对 HPMC K15M 用量 24%~38% 进行优化。

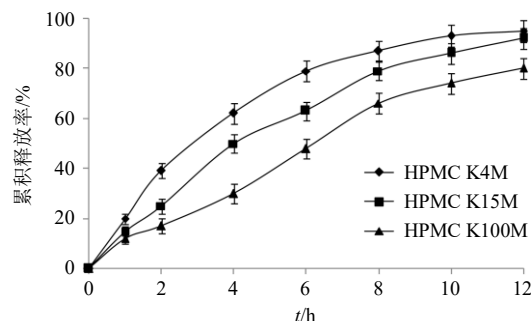


图 3 骨架材料 HPMC 型号考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 3 Investigation of skeleton material HPMC model ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

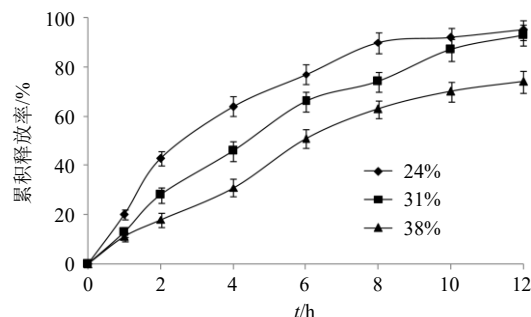


图 4 HPMC K15M 用量考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Investigation of HPMC K15M amounts ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

### 2.5.3 十六醇用量的考察

固定 Api-SD 含量为 120 mg/片，HPMC K15M 用量 31%、 $\text{NaHCO}_3$  用量为 10%，考察十六醇用量对 Api-SD-GFT 释药行为的影响。结果见图 5，随着十六醇用量的增加，Api-SD-GFT 释药速率下降，可能是由于十六醇是一种疏水性物质，用量越大导致水化速率越慢，进而使 Api-SD-GFT 释药速率和累积释放率下降。可见十六醇用量对后续对 Api-SD-GFT 释药行为影响较大，后续需对其用量 6%~12% 进行优化。

### 2.5.4 $\text{NaHCO}_3$ 用量的考察

固定 Api-SD 含量为 120 mg/片，HPMC K15M 用量 31%、十六醇用量 9%，考察  $\text{NaHCO}_3$  用量对 Api-SD-GFT 释药行为的影响。结果见图 6，适当增加  $\text{NaHCO}_3$  用量时，Api-

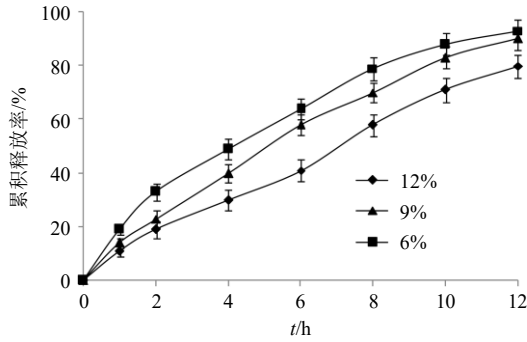


图5 十六醇用量考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 5 Investigation of hexadecyl alcohol amounts ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

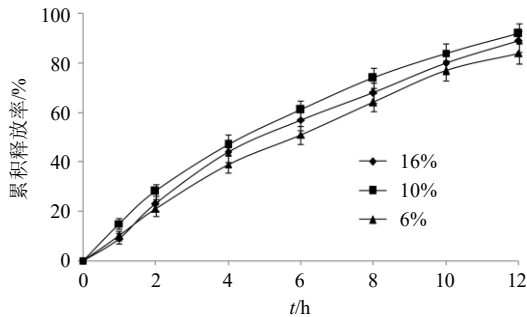


图6 NaHCO<sub>3</sub>用量考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 6 Investigation of NaHCO<sub>3</sub> amounts ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

SD-GFT 释药速率增加,但NaHCO<sub>3</sub>用量增加至16%时释药速率反而下降,可能是由于NaHCO<sub>3</sub>用量过大时生成的CO<sub>2</sub>较多,吸附在Api-SD-GFT表层,进而影响水化效果及释药速率<sup>[4]</sup>。可见NaHCO<sub>3</sub>用量对Api-SD-GFT释药行为影响较大,后续需对其用量6%~16%进行优化。

## 2.6 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化 Api-SD-GFT 处方

**2.6.1 实验设计方案** 据“2.5”项下方法考察结果,发现 HPMC K15M 用量、十六醇用量和 NaHCO<sub>3</sub> 用量对 Api-SD-GFT 释药行为影响较大,故分别作为主要影响因素 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>,各因素水平见表 1。采用 Api-SD-GFT 在 2、6、12 h 累积释放率 (Q<sub>2</sub>、Q<sub>6</sub>、Q<sub>12</sub>) 对释药过程进行控制,期望前期 (2 h) 无突释或迟释,中间阶段 (6 h) 无过度释药,后期 (12 h) 基本释放完全。将 Q<sub>2</sub>、Q<sub>6</sub> 和 Q<sub>12</sub> 转换成总评归一值 (overall desirability, OD),计算公式为 OD=100×(|Q<sub>2</sub>-25%|+|Q<sub>6</sub>-60%|+|Q<sub>12</sub>-90%|)。不同处方制得 Api-SD-GFT 的 Q<sub>2</sub>、Q<sub>6</sub>、Q<sub>12</sub> 及 OD 值结果见表 1。

**2.6.2 模型的拟合与方差分析** 使用 Design Expert

表 1 BBD-RSM 试验设计与结果

Table 1 Experiments design and results of BBD-RSM

试验号	X <sub>1</sub> /%	X <sub>2</sub> /%	X <sub>3</sub> /%	Q <sub>2</sub> /%	Q <sub>6</sub> /%	Q <sub>12</sub> /%	OD
1	24 (-1)	12 (+1)	10 (0)	29.7	69.4	87.8	16.3
2	24	9 (0)	6 (-1)	28.9	70.1	85.9	18.1
3	24	9	14 (+1)	32.6	66.8	81.7	22.7
4	31 (0)	9	10	23.4	57.4	91.8	6.0
5	24	6 (-1)	10	30.6	72.7	88.1	20.2
6	31	12	14	21.9	54.9	79.4	18.8
7	31	9	10	25.6	62.4	93.6	6.6
8	38 (+1)	12	10	17.4	54.6	77.7	22.3
9	31	6	14	21.9	48.9	83.6	20.6
10	31	9	10	23.7	62.4	91.7	5.4
11	31	9	10	26.4	57.7	87.8	6.9
12	31	9	10	23.1	58.5	92.0	5.4
13	38	6	10	18.8	57.2	80.1	18.9
14	38	9	14	16.9	53.3	81.6	23.2
15	31	6	6	23.8	55.9	78.9	16.4
16	31	12	6	24.9	55.8	84.1	18.4
17	38	9	6	16.9	55.1	78.2	19.1

12.0.3 软件进行拟合,得 Api-SD-GFT 释药行为的 OD 值的二次多元回归方程为  $Y=6.06+0.78 X_1-0.04 X_2+1.66 X_3+1.82 X_1 X_2-0.12 X_1 X_3-0.95 X_2 X_3+7.79 X_1^2+5.57 X_2^2+6.92 X_3^2$ ,该方程  $R^2=0.992 5$ ,  $R_{adj}^2=0.982 8$ ,表明模型拟合值与实验测得值相关性高。方差分析见表 2,模型  $P<0.000 1$ ,具极显著

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

误差来源	方差	自由度	均方	F 值	P 值
模型	699.43	9	77.71	102.36	<0.000 1
X <sub>1</sub>	4.80	1	4.80	6.33	0.040 1
X <sub>2</sub>	0.01	1	0.01	0.02	0.906 5
X <sub>3</sub>	22.11	1	22.11	29.12	0.001 0
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	13.32	1	13.32	17.55	0.004 1
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	0.06	1	0.06	0.08	0.782 5
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	3.61	1	3.61	4.75	0.065 6
X <sub>1</sub> <sup>2</sup>	255.84	1	255.84	336.98	<0.000 1
X <sub>2</sub> <sup>2</sup>	130.63	1	130.63	172.06	<0.000 1
X <sub>3</sub> <sup>2</sup>	201.63	1	201.63	265.57	<0.000 1
残差	5.31	7	0.76		
失拟度	3.44	3	1.15	2.45	0.203 2
纯误差	1.87	4	0.47		
总误差	704.75	16			

性差异; 失拟项  $P=0.2032 > 0.05$ , 不具统计学意义, 说明干扰因素可忽略。同时, 方程中  $X_1$  具显著意义 ( $P < 0.05$ ), 而  $X_3$ 、 $X_1X_2$ 、 $X_1^2$ 、 $X_2^2$  和  $X_3^2$  具极显著意义 ( $P < 0.01$ )。

**2.6.3 Api-SD-GFT 处方确定** 固定 HPMC K15M 用量 ( $X_1$ )、十六醇用量 ( $X_2$ ) 和  $\text{NaHCO}_3$  用量 ( $X_3$ ) 某一因素 (取中间值), 采用 Design Expert 12.0.3 软件绘制两因素对 OD 值的曲面图。结果见图 7, OD 值随着两因素的增加均呈先下降后增大趋势。OD 值越小代表 Api-SD-GFT 释药行为越理想, 设置 OD 值为望小值, 区间为 5~25, 得 Api-SD-GFT 最佳处方为 HPMC K15M 用量 30.94%、十六醇用量 9.07%、

$\text{NaHCO}_3$  用量 9.54%, 预测 OD 值为 4.3。

**2.7 Api-SD-GFT 工艺调整、验证及质量检查**

为便于实际操作, 将 Api-SD-GFT 处方进行调整 (小于  $\pm 0.5\%$ ): HPMC K15M 用量调整为 31%, 十六醇用量调整为 9%,  $\text{NaHCO}_3$  用量调整为 9.5%。制备 3 批 Api-SD-GFT, 结果见表 3, 计算得  $Q_2$ 、 $Q_6$  和  $Q_{12}$  均值分别为 24.3%、61.1% 和 92.1%, 按“2.6.2”项下方法计算得实际 OD 值为 3.9, 与预测 OD 值 (4.3) 非常接近。脆碎度检查结果显示, Api-SD-GFT 平均减失质量为  $(0.79 \pm 0.07)\%$ , 质量差异为  $(2.93 \pm 0.12)\%$ , 硬度为  $(50.40 \pm 1.93)\text{ N}$ , 漂浮滞后时间为  $(52.4 \pm 3.0)\text{ s}$ , 漂浮时间大于 12 h。

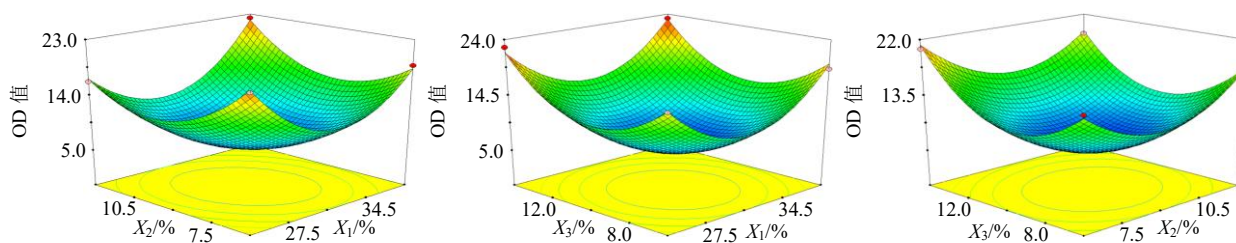


图 7 各因素与响应值的三维图

Fig. 7 Three-dimensional plot of independent factors and response values

表 3 Api-SD-GFT 处方工艺验证结果

Table 3 Prescription validation results of Api-SD-GFT

批次	$Q_2/\%$	$Q_6/\%$	$Q_{12}/\%$	减失质量/%	质量差异/%	硬度/N	漂浮滞后时间/s
第 1 批	25.3	62.5	92.9	0.71	3.06	48.9	55.8
第 2 批	23.9	60.1	91.5	0.84	2.81	49.8	51.4
第 3 批	23.7	60.7	91.9	0.83	2.93	52.6	50.1

**2.8 Api-SD-GFT 溶蚀率的测定**

取 100 片 Api-SD-GFT 并称定质量, 计算平均质量 ( $W_0$ )。采用 pH 2.0 PBS 1 000 mL 作为 Api-SD-GFT 释药介质 (超声 20 min 进行脱气处理), 搅拌桨转速为 75 r/min, 介质温度为  $(37.0 \pm 0.2)\text{ }^\circ\text{C}$ 。接触释药介质时计时, 分别于 2、4、6、8、10、12 h 取样, 置于  $60\text{ }^\circ\text{C}$  真空干燥箱中干燥至恒定质量 ( $W_1$ )。计算 Api-SD-GFT 在不同时间点的溶蚀率。Api-SD-GFT 在各时间点干燥后外观见图 8, 随着时间的增加剩余片芯越来越小, 表明溶蚀程度越来越大。Api-SD-GFT 溶蚀率随着时间延长而增加 (图 9), 12 h 平均溶蚀率为  $(79.49 \pm 3.12)\%$  ( $n=3$ )。

$$\text{溶蚀率} = (W_0 - W_1) / W_0$$

**2.9 Api-SD-GFT 重复性及释药机制研究**

取 3 批 Api-SD-GFT 进行考察。采用 pH 2.0 PBS 1 000 mL 作为 Api-SD-GFT 释药介质 (超声 20 min 进行脱气处理), 搅拌桨转速为 75 r/min, 介质温度

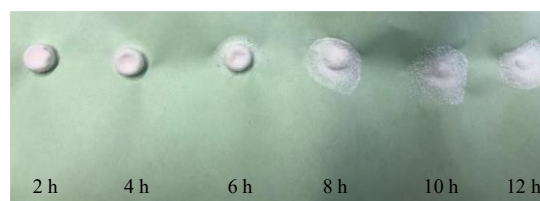


图 8 不同时间点 Api-SD-GFT 干燥后外观

Fig. 8 Appearance of Api-SD-GFT after drying at different time

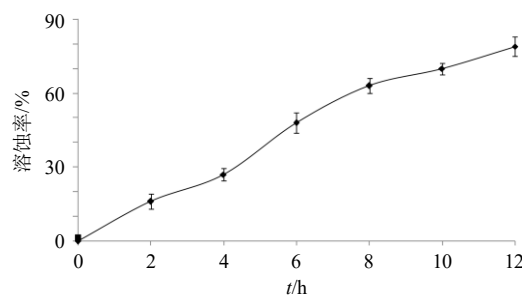


图 9 Api-SD-GFT 溶蚀率曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 9 Corrosion rate of Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

为  $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ ，于 0、1、2、4、6、8、10、12 h 取样 4 mL，立即补加 4 mL 空白介质。测定各点累积释放率后绘制体外释药曲线，结果见图 10，表明处方工艺重复性良好。释药行为及机制拟合结果见表 4，根据相关系数  $r$  可知，Api-SD-GFT 释药行为与一级模型相关度最高 ( $r=0.9913$ )。

采用 Ritger-Pepps 模型研究 Api-SD-GFT 释药机制，拟合结果显示，Api-SD-GFT 系数  $n$  为 0.771，由于  $0.45 < n < 0.89$ ，表明 Api-SD-GFT 释药机制为扩散与溶蚀协同作用<sup>[14]</sup>，溶蚀率测定结果也佐证了这种释药机制。

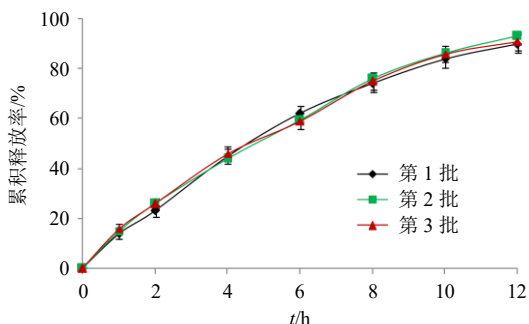


图 10 Api-SD-GFT 体外释药曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 10 Drug release profiles of Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

表 4 Api-SD-GFT 释药行为及机制拟合结果

Table 4 Fitting results of drug release behavior and mechanism for Api-SD-GFT

拟合模型	拟合方程	$r$
零级	$M_t/M_\infty=0.075 t+0.086$	0.961 6
Higuchi	$M_t/M_\infty=0.282 t^{1/2}-0.084$	0.977 5
一级	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-0.193 t+0.084$	0.991 3
Ritger-Pepps	$\ln(M_t/M_\infty)=0.771 \ln t-1.929$	0.992 1

$t$  为时间,  $M_t/M_\infty$  为  $t$  时间点的累积释放率,  $M_t$  和  $M_\infty$  分别为  $t$  和  $\infty$  时的累积释放率。

$t$  is time,  $M_t/M_\infty$  is drug-release rate at time  $t$ ,  $M_t$  and  $M_\infty$  is accumulative drug-release at time  $t$  and  $\infty$ .

### 2.10 芹菜素不同制剂释药行为比较

取芹菜素原料药与 Soluplus 的物理混合物 (比例同 Api-SD, 含芹菜素 5 mg) 和 Api-SD 粉末 (20 mg) 封于胶囊中, 另取芹菜素胶囊 (含芹菜素 5 mg) 和 Api-SD-GFT, 按“2.4”项下方法操作比较其释药行为, 为达漏槽条件, 释药介质更换为含 1.5% SDS 的 pH 2.0 PBS 1 000 mL, 结果见图 11。芹菜素原料药和物理混合物 12 h 累积释放率均不足 55%, Api-SD 粉末在 4 h 累积释放率已达 90%, 而 Api-SD-GFT 释药过程平稳, 12 h 累积释放率也大于 90%。

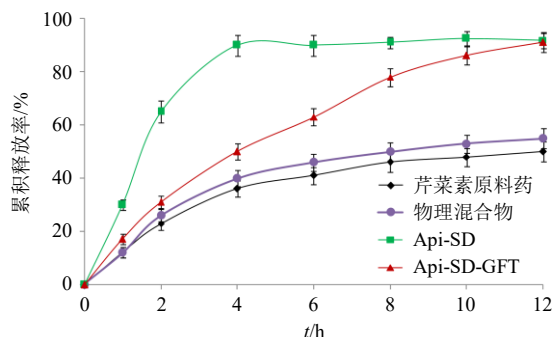


图 11 芹菜素原料药、物理混合物、Api-SD、Api-SD-GFT 的释药行为比较 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 11 Comparison of drug release behavior of apigenin bulk drug, physical mixture, Api-SD, Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.11 Api-SD-GFT 储存稳定性研究

采用 Api-SD-GFT 释药行为来评价其储存稳定性。取 Api-SD-GFT 密封于 30 mL 药用玻璃瓶 (瓶口直径 16 mm) 中, 置温度为  $30^\circ\text{C}$ 、湿度为 65% 恒温恒湿箱中, 于 0、1、2、3、4、6 个月取样, 测定 Api-SD-GFT 在 2、6、12 h 累积释放率  $Q_2$ 、 $Q_6$  和  $Q_{12}$ , 并计算 OD 值。结果见表 5, 第 6 个月时 Api-SD-GFT 的 OD 值仍小于 5, 表明释药行为未发生明显变化, 储存稳定性良好。

表 5 Api-SD-GFT 储存稳定性研究结果 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 5 Storage stability results of Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

$t$ /月	$Q_2$ /%	$Q_6$ /%	$Q_{12}$ /%	OD 值
0	$24.3 \pm 0.9$	$61.1 \pm 2.0$	$92.1 \pm 3.5$	3.9
1	$23.6 \pm 0.6$	$59.6 \pm 2.5$	$90.9 \pm 2.3$	2.9
2	$24.7 \pm 0.7$	$58.9 \pm 2.3$	$91.3 \pm 3.1$	2.7
3	$25.1 \pm 1.1$	$61.4 \pm 2.8$	$92.4 \pm 2.4$	3.9
4	$24.3 \pm 0.8$	$59.7 \pm 2.4$	$92.8 \pm 2.9$	3.8
6	$23.9 \pm 1.2$	$62.9 \pm 2.9$	$90.5 \pm 2.7$	4.5

### 2.12 Api-SD-GFT 药动学研究

**2.12.1 试验方案** 将 6 只健康 Beagle 犬编号为 1~6 号, 偶数为雄性, 奇数为雌性。分为 2 个实验周期, 第 1 周期对 1~3 号 ig 给予 Api-SD-GFT (以芹菜素计 15 mg/kg), 4~6 号 ig 给予芹菜素胶囊 (以芹菜素计 15 mg/kg)。分别在 0、0.5、1、2、3、5、6、8、10、12 h 于前肢静脉取血约 1 mL, 置于含肝素离心管中, 摇匀, 3 500 r/min 离心 (离心半径 6.8 cm) 2 min, 取血浆冷冻保存。1 周后交换给药剂型, 同法采血。

**2.12.2 血浆样品的处理**<sup>[12]</sup> 取水飞蓟宾对照品适量, 甲醇稀释配制成 1.500 μg/mL, 作为内标溶液。取 200 μL 血浆样品, 加入甲醇 1 mL 和 300 μL 内标溶液, 涡旋 3 min, 得混悬液, 置 4 °C 离心机中 5 000 r/min 离心 (离心半径 6.8 cm) 10 min。取上层有机相, 置于 37 °C 氮吹仪中吹干, 200 μL 甲醇复溶, 即得。

**2.12.3 溶液配制及线性关系考察** 取空白血浆, 配制 800、400、200、100、50、25 ng/mL 芹菜素血浆样品, 分别取 200 μL, 按“2.12.2”项下方法操作制备血浆对照品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件测定芹菜素与水飞蓟宾峰面积, 以芹菜素质量浓度 ( $Y$ ) 与芹菜素与水飞蓟宾峰面积比值 ( $X$ ) 作线性回归, 得回归方程  $Y=0.0032X-0.3307$ ,  $r=0.9939$ , 结果表明, 芹菜素在 25~800 ng/mL 存在良好的线性关系。

**2.12.4 专属性考察** 取空白血浆、芹菜素给药 12 h 血浆样品溶液和芹菜素血浆对照品溶液 (质量浓度为 25 ng/mL), 均按“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 色谱图见图 12, 表明专属性高。

**2.12.5 稳定性考察** 取 Api-SD-GFT 给药 6 h 的血浆样品溶液, 分别于 0、3、6、9、12、24 h 进样测

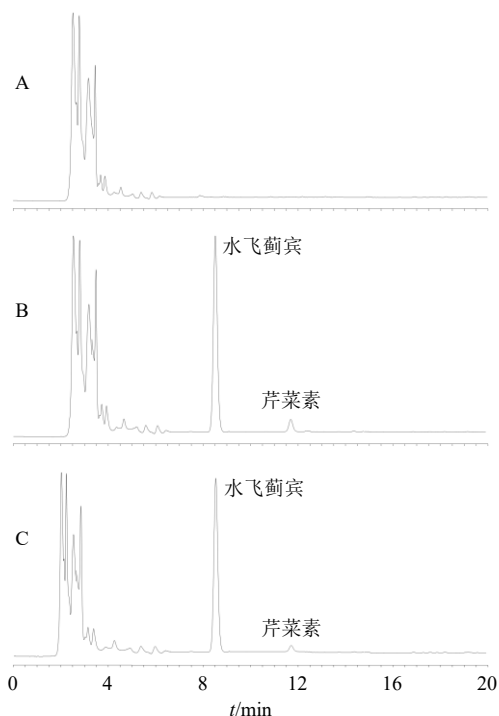


图 12 空白血浆 (A)、血浆样品 (B) 和血浆对照品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 12 HPLC chromatograms of blank plasma (A), plasma sample (B), and plasma reference solution (C)

定, 计算得水飞蓟宾与芹菜素峰面积比值的 RSD 为 6.57%, 结果表明, 血浆样品溶液在 24 h 内稳定性较好。

**2.12.6 精密度与准确度考察** 取质量浓度为 25、400、800 ng/mL 芹菜素血浆对照品溶液, 分别连续测试 6 次, 计算得水飞蓟宾与芹菜素峰面积比值的 RSD 分别为 6.14%、3.67%、2.09%; 每天测试 1 次, 测试 6 d, 根据日行标准曲线的回归方程计算得水飞蓟宾与芹菜素峰面积比值的 RSD 分别为 8.11%、5.28%、4.60%, 结果表明日内及日间精密度均良好。

根据日行标准曲线的回归方程计算实测质量浓度, 实测质量浓度与理论质量浓度相比计算准确度, 结果显示平均准确度为 102.71%, 结果表明准确度较高。

**2.12.7 重复性考察** 取 Api-SD-GFT 给药 6 h 的血浆样品, 平行制备 6 份血浆样品溶液并进样测定, 计算得芹菜素质量浓度的 RSD 为 8.22%, 表明该方法重复性良好。

**2.12.8 提取回收率考察** 取高、中、低 (800、400、25 ng/mL) 芹菜素对照品溶液 (含内标水飞蓟宾), 按“2.12.2”处理后进样, 记录峰面积。取空白血浆配制高、中、低 (800、400、25 ng/mL) 芹菜素对照品溶液 (含内标水飞蓟宾), 进样, 记录峰面积。结果表明芹菜素平均提取回收率为 95.94%, RSD 为 5.82%; 内标平均提取回收率为 97.03%, RSD 为 4.82%。

**2.12.9 药动力学结果** 采用各个时间点测得的血药浓度与对应的时间点作图, 药动力学曲线见图 13。采用 DAS 2.0 药动力学软件进行分析, 按二室模型计算相关药动力学参数结果见表 6。Api-SD-GFT 药动力学参数达峰时间 ( $t_{max}$ )、达峰浓度 ( $C_{max}$ )、半衰期 ( $t_{1/2}$ )、

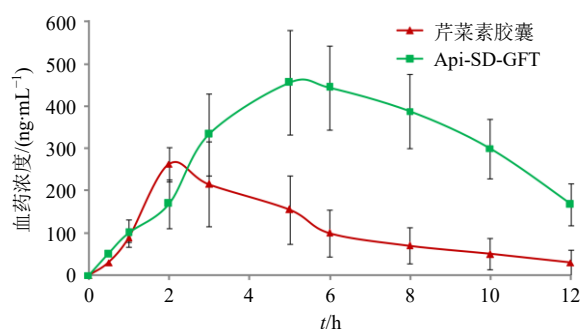


图 13 芹菜素胶囊和 Api-SD-GFT 的药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 13 Concentration-time curves of apigenin capsules and Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )



表 6 芹菜素胶囊和 Api-SD-GFT 的主要药动学参数  
( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 6 Main pharmacokinetic parameters of apigenin capsules and Api-SD-GFT ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	单位	芹菜素胶囊	Api-SD-GFT
$t_{max}$	h	2.62 ± 0.47	5.13 ± 1.22**
$C_{max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	270.08 ± 77.20	464.91 ± 157.04*
$t_{1/2}$	h	4.11 ± 1.19	9.43 ± 2.23**
$MRT_{0-t}$	h	6.37 ± 1.45	10.17 ± 3.05**
$AUC_{0-t}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	1 233.02 ± 439.87	5 543.19 ± 1713.14**
$AUC_{0-\infty}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	1 327.53 ± 509.44	5 701.38 ± 1820.89**

与芹菜素胶囊比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs apigenin capsules.

平均驻留时间 (MRT)、药时曲线下面积 (AUC) 等与芹菜素胶囊相比具有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 表明药动学行为发生极大改变, 其中  $t_{max}$  延后至 (5.13 ± 1.22) h,  $C_{max}$  增加至 (464.91 ± 157.04) ng/mL,  $t_{1/2}$  延长至 (9.43 ± 2.23) h, Api-SD-GFT 相对生物利用度提高至 4.50 倍, 结果表明, Api-SD-GFT 显著促进了芹菜素体内吸收。

### 2.13 体内外相关性评价

AIC (Akaike's information criterion) 法是 Akaike 等所定义的一种判别方法, 常用于判断药动学模型, AIC 值越小, 则认为该模型拟合越好。分别计算 Api-SD-GFT 一室模型、二室模型和三室模型的 AIC 值, 发现二室模型 AIC 值最小, 且拟合数据值与测定值之间差异较小, 故判定 Api-SD-GFT 药动学特征为二室模型。选择 Loo-Rigelman 法计算 Api-SD-GFT 体内吸收率 ( $F_a$ )。

$$F_a = (X_A)_t / (X_A)_\infty = [\rho_t + k_{10} \int_0^t \rho dt + (X_p)_t / V_c] / k_{10} \int_0^t \rho dt$$
  
( $X_A)_t$  和 ( $X_A)_\infty$  分别代表  $t$  时间药物量及总药物量,  $\int_0^t \rho dt$  代表  $t$  时间血药浓度曲线下面积,  $k_{10}$  表示药物从中央室消除速率常数,  $X_p$  表示周边室药物量,  $V_c$  为周边室内药物量

以 Api-SD-GFT 的  $F_a$  为因变量, 各时间点体外释放率  $F_t$  为自变量作线性回归, 回归方程为  $F_a = 1.1532 F_t + 6.2369$ , 相关系数 ( $r$ ) = 0.9716, 表明 Api-SD-GFT 在 pH 2.0 PBS 介质中体外释放率的增加与体内吸收率具有相关性。

### 3 讨论

亲水性骨架材料 HPMC K15M 遇水水化后形成凝胶层, 对 Api-SD-GFT 中药物释放起到阻滞作用, 是制剂缓慢释药的关键辅料, 其用量对 Api-SD-GFT 释药行为及累积释放率影响较大。十六醇是一种低

密度辅料, 在 Api-SD-GFT 处方中主要起助漂作用, 其用量不可低于 6%, 否则影响漂浮性能。具有疏水性的十六醇通过影响 Api-SD-GFT 水化速率, 进而对释药速率和累积释放率产生影响, 故将十六醇用量作为影响因素之一。

Api-SD-GFT 处方中引入 NaHCO<sub>3</sub> 的目的是为了降低片剂密度, 增加漂浮能力。NaHCO<sub>3</sub> 与酸性介质接触后生成 CO<sub>2</sub> 气体, 利于使 Api-SD-GFT 快速释药, 但 NaHCO<sub>3</sub> 用量过大时生成的 CO<sub>2</sub> 气泡包裹在凝胶层周围, 不利于水相持续进入片剂内部, 导致后期累积释放率下降。故将 HPMC K15M 用量、十六醇用量和 NaHCO<sub>3</sub> 用量 3 个因素作为 Api-SD-GFT 处方主要影响因素。

将 Api-SD-GFT 在 2、6、12 h 累积释放率  $Q_2$ 、 $Q_6$ 、 $Q_{12}$  转换为 OD 值进行优化, 主要是为了从整个释药过程进行控制, 从而获得前期无突释或迟释, 中间阶段无过度释药, 最后阶段基本释药完全的 Api-SD-GFT 处方。

Api-SD-GFT 释药机制为扩散与溶蚀协同作用。Api-SD-GFT 吸水溶胀后凝胶层密度下降, 从而留下释药孔隙, 将芹菜素制备成 Api-SD 后溶解度得到极大提高, 药物容易经孔隙扩散至介质中, 以扩散作用进行释药。Api-SD-GFT 溶蚀作用可能与骨架材料 HPMC K15M 逐渐被水相溶蚀有关<sup>[15-16]</sup>, 随着时间的延长凝胶层逐渐脱落, 因此骨架的溶蚀作用也是释药机制之一。Api-SD-GFT 在 12 h 时溶蚀率约 80%, 利于药物释放完全。

芹菜素和水飞蓟宾都属于黄酮类化合物, 具有相似的母核结构, 两者在 268 nm 处均有吸收, 且在 HPLC 图上可实现有效分离, 利于含量测定, 故选择水飞蓟宾作为内标。药动学研究表明, Api-SD-GFT 的  $t_{max}$  发生显著性延后, 这主要与 Api-SD-GFT 本身缓释特征有关<sup>[17]</sup>。Api-SD-GFT 的  $C_{max}$  显著提高可能是由于 Api-SD 极大地增加了芹菜素的溶解度, 利于药物吸收; 芹菜素在胃液中稳定性较高, 制备成 Api-SD-GFT 后滞留于胃部, 利于增加药物吸收量, 最终使  $C_{max}$  提高。Api-SD-GFT 的  $t_{1/2}$  和  $MRT_{0-t}$  均显著性延长, 利于药物充分吸收, 增加生物利用度及药效等<sup>[18]</sup>。

与芹菜素胶囊相比, Api-SD-GFT 相对口服生物利用度提高至 4.50 倍, 可能是由于 Api-SD-GFT 避免芹菜素在肠道的降解, 增加了吸收量; Api-SD 提高了芹菜素溶解度, 促进药物溶出, 解决了吸收

瓶颈; Soluplus 具有两亲性, 在水相中可能形成稳定性较高的纳米胶束结构<sup>[19-20]</sup>, 从而发挥了纳米制剂的高效吸收作用<sup>[21-24]</sup>, 因而 Api-SD-GFT 相对口服生物利用度得到极大提高。

本研究完成了 Api-SD-GFT 制备工艺研究工作, 并评价了其口服药动学及体内外相关性, 证明该剂型具有进一步研究、开发价值, 后续需对其毒理学、局部胃黏膜保护、胃癌药效学等进行考察, 进一步丰富 Api-SD-GFT 研究资料。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 付海洋, 姜良勇, 齐亚军, 等. 芹菜素药理作用的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 787-792.
- [2] 何文涓, 袁志坚, 黄寅, 等. 芹菜素对百草枯致小鼠肺纤维化保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1660-1665.
- [3] 肖维俊, 宋振宇, 张自莲. 芹菜素通过内质网应激诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(3): 235-238.
- [4] 周志华, 李耀伟, 王志琪, 等. 槲皮素配伍芹菜素对顺铂诱导人胃上皮细胞损伤作用的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 772-778.
- [5] 刘海波, 隋海霞, 支媛, 等. 芹菜素的急性毒性、遗传毒性及亚慢性毒性试验研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2011, 23(6): 489-494.
- [6] 王力. 亮叶杨桐中芹菜素的提取纯化及口服递送系统的研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2022.
- [7] 刘雅莉. 芹菜素固体分散体与磷脂复合物的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [8] Zhao L L, Zhang L, Meng L, *et al.* Design and evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for apigenin [D]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(5): 662-669.
- [9] Das S, Das J, Samadder A, *et al.* Strategic formulation of apigenin-loaded PLGA nanoparticles for intracellular trafficking, DNA targeting and improved therapeutic effects in skin melanoma *in vitro* [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223(2): 124-138.
- [10] Liu H, Wang S J, Shi H Y, *et al.* Gastric floating tablet improves the bioavailability and reduces the hypokalemia effect of gossypol *in vivo* [J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(4): 305-314.
- [11] 刘文, 杜平, 卿勇军, 等. 基于“药辅合一”的芍药甘草胃漂浮片对急性胃溃疡家兔的药效及机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 647-652.
- [12] 李伟宏, 孟醒, 王风云, 等. 芹菜素-Soluplus 固体分散体制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 1754-1759.
- [13] 黄雅菲, 房树华. 甲硝唑胃漂浮缓释片的处方开发与质量评价 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(9): 1047-1052.
- [14] 张佩琛, 方栋, 郝海军. 吴茱萸碱胃漂浮片制备及其对家兔胃黏膜损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(11): 3527-3533.
- [15] 徐志杰. 欧前胡素固体分散体凝胶骨架缓释片的制备及药动学评价 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5321-5329.
- [16] 邓向涛, 张文周, 张智强. 钩藤碱纳米混悬剂缓释片制备、优化与体外释放评价 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5128-5136.
- [17] 胡朝英, 郜丹, 宋岩, 等. 盐酸二甲双胍缓释片的人体生物等效性研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 78-83.
- [18] 邱妍川, 何静, 江尚飞, 等. 枸橼酸莫沙必利胃漂浮缓释微丸在大鼠体内的口服生物利用度研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(4): 335-339.
- [19] 张菊, 魏丹, 张雪, 等. 蝙蝠葛碱复合纳米胶束的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2276-2284.
- [20] 尚慧杰, 杨金枝, 张付利. 岩白菜素 Soluplus/TPGS 混合胶束的制备、表征及体外释药研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(11): 1248-1254.
- [21] 仲曼, 胡慧慧, 缪明星, 等. 纳米药物制剂体内分析方法及药动学研究进展和问题策略分析 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1413-1425.
- [22] 董丹丹, 焦红军, 郝海军. 根皮素聚乙二醇-聚乳酸纳米胶束的制备、表征及口服药动学研究 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 779-788.
- [23] 王慧弟, 张金坤, 郭进. 负载  $\alpha$ -常春藤皂苷聚合物胶束的制备与体内外评价 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 123-129.
- [24] 李伟宏, 高娟, 王风云, 等. 橘红素 2 种脂质纳米粒的制备、表征和口服吸收生物利用度评价 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8031-8042.

[责任编辑 郑礼胜]