

和异补骨脂素的大鼠体内药动学研究[J]. 中成药, 2012, 34(2): 248-251.

[16] Huo X K, Wang B, Zheng L, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of baicalin and its metabolites after oral administration of baicalin and Chaiqin Qingning capsule in normal and febrile rats [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1059: 14-20.

[17] 朱立静, 白永涛, 张卫东, 等. 交泰丸在正常大鼠及抑郁大鼠体内的药代动力学比较研究[J]. 药学报, 2018, 53(3): 425-431.

莪术醇固体脂质纳米粒的制备及其抗肿瘤活性

王风云, 李伟宏
(河南应用技术职业学院, 河南 郑州 450042)

摘要: 目的 制备莪术醇固体脂质纳米粒, 并评价其抗肿瘤活性。方法 乳化超声分散法制备固体脂质纳米粒, 测定粒径、Zeta 电位、包封率、载药量、体外释药、光稳定性 (4 500 lx, 25 ℃)。MTT 法考察固体脂质纳米粒对人宫颈癌上皮细胞 (Caski 细胞) 的抑制作用。**结果** 所得莪术醇固体脂质纳米粒粒径为 (198.84±4.17) nm, Zeta 电位为 (-21.8±2.5) mV, 包封率为 83.27%, 载药量为 3.83%, 36 h 内累积溶出度为 61.81%; 体外释药符合 Weibull 模型 ($R^2=0.9605$); 光照 72 h 后, 莪术醇含量仅降低了 3.42%; 对 Caski 细胞有较好的抑制作用, 并呈量效和时效依赖性 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 固体脂质纳米粒可明显提高莪术醇体外抗肿瘤活性。
关键词: 莪术醇; 固体脂质纳米粒; 制备; 抗肿瘤活性; 乳化超声分散法; MTT 法
中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)05-1114-06
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.002

Preparation and anti-tumor activity of curcumol-loaded solid lipid nanoparticles

WANG Feng-yun, LI Wei-hong
(Henan Vocational College of Applied Technology, Zhengzhou 450042, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare curcumol-loaded solid lipid nanoparticles and to evaluate their anti-tumor activity. **METHODS** For the solid lipid nanoparticles prepared by emulsion-ultrasonic dispersion method, particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading, *in vitro* drug release and light stability (4 500 lx, 25 ℃) were determined. MTT assay was applied to investigating the inhibitory effect of solid lipid nanoparticles on human cervical cancer epithelium cells (Caski cells). **RESULTS** The obtained curcumol-loaded solid lipid nanoparticles demonstrated the particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading and accumulative release rate within 36 h of (198.84±4.17) nm, (-21.8±2.5) mV, 83.27%, 3.83% and 61.81%, respectively, which displayed good inhibitory effect on Caski cells in dose-dependent and time-dependent manner ($P<0.05$, $P<0.01$). The *in vitro* drug release accorded with Weibull model ($R^2=0.9605$). Exposed to 72 h lighting, curcumol content was only reduced by 3.42%. **CONCLUSION** Solid lipid nanoparticles can obviously enhance the *in vitro* anti-tumor activity of curcumol.
KEY WORDS: curcumol; solid lipid nanoparticles; preparation; anti-tumor activity; emulsion-ultrasonic dispersion method; MTT assay

收稿日期: 2019-12-12

基金项目: 河南省高等学校重点科研计划项目 (18A320081)

作者简介: 王风云 (1973—), 女, 硕士, 副教授, 从事妇科肿瘤方面研究。Tel: (0371) 67673862, E-mail: wangfengyun1973@126.com

莪术是姜科植物蓬莪术、温郁金或广西莪术的根茎^[1]，莪术油是其主要提取物，具有较强的抗肿瘤、抗病毒、抗炎等作用^[2-3]。莪术醇是莪术特征性成分，对乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、白血病、骨肉瘤等均具有抑制效果^[4-6]，但药效不高^[7-8]。另外，莪术醇注射液中含有高浓度的增溶剂吐温-80，临床应用时易引起溶血、过敏、疼痛等不良反应^[7]。

固体脂质纳米粒^[9-14]是采用与人体生物相容性较好的脂质材料制成的一种新型给药系统，注射后可显著增强药物疗效。本实验制备莪术醇固体脂质纳米粒，并对其粒径、Zeta 电位、形态、体外释药、光降解等情况进行考察，MTT 法评价其对宫颈癌上皮细胞（Caski 细胞）的抑制作用，以期为进一步相关研究奠定基础。

1 材料

Agilent 1100 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；JY92-Ⅲ型超声仪（浙江大天科学仪器有限公司）；QUINTX224-1CM 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；Zano-ZS90 型粒度分析仪（英国马尔文仪器公司）；H-800 型透射电子显微镜（日本 Hitachi 公司）；SZCL-H 型温控磁力搅拌器（郑州宇华仪器有限公司）；Kylin-Bell 型漩涡混合器（海门其林贝尔仪器制造有限公司）；FD10-QX 型真空冻干机（上海天赐科学仪器公司）；JXDC-400 型氮气吹扫仪（拓赫机电科技上海有限公司）；HNA-122DTABA I 型 CO₂ 恒温培养箱（日本三洋公司）；MR-96T 型酶标仪（南京贝登医疗股份有限公司）。

莪术醇对照品（批号 100185-201507，纯度 99.9%，中国食品药品检定研究院）；莪术醇（批号 Y-088-171005，纯度 98.8%，上海源叶生物科技有限公司）；单硬脂酸甘油酯（批号 T160522，德国巴斯夫有限公司）；大豆卵磷脂（批号 PC-98T，上海辅必成医药科技有限公司）；泊洛沙姆 188（批号 WPW1602B，德国巴斯夫公司）；胎牛血清（FBS）、RPMI-1640 培养基（美国 Gibco 公司）；胰蛋白酶（美国 Hyclone 公司）；四甲基偶氮唑盐（MTT，批号 1524B37）、二甲基亚砷（DMSO）（美国 Amresco 公司）。

人宫颈癌上皮细胞（Caski 细胞，上海研域生物工程有限公司）。

2 方法与结果

2.1 莪术醇固体脂质纳米粒制备 采用乳化超声

分散法（避光操作）。称取 20 mg 莪术醇、80 mg 大豆磷脂、300 mg 单硬脂酸甘油酯，溶于 10 mL 温度为（60±1）℃ 的无水乙醇中，作为有机相；另取 0.2 g 泊洛沙姆 188，溶于 30 mL 温度为（60±1）℃ 的蒸馏水中，作为水相。在转速 1 000 r/min 条件下，将有机相逐滴加入水相中，继续搅拌 3 h，得到初乳（体积约 15 mL），将其置于超声波细胞粉碎仪中超声处理 8 min（功率 600 W，每超声 3 s 间隔 2 s）后立即放到-20℃ 冰箱中固化，蒸馏水定容至 30 mL，即得。

2.2 莪术醇含量测定

2.2.1 色谱条件 Hypersil ODS-C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-水（40：60）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 35℃；检测波长 215 nm；进样量 20 μL。

2.2.2 线性关系考察 称取 10.20 mg 莪术醇对照品于 100 mL 量瓶中（避光操作），加入 70 mL 甲醇超声溶解，静置 30 min 后甲醇定容至刻度，得到 102 μg/mL 贮备液，放到冰箱中保存，流动相逐步稀释成 5.1、10.2、25.5、51.0、102.0 μg/mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程为 $Y = 1.414\ 6X - 0.063\ 8$ （ $r = 0.999\ 5$ ），在 5.1~102.0 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.3 供试品、空白溶液制备 精密称取莪术醇固体脂质纳米粒混悬液 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中（避光操作），加入 5 mL 乙腈超声提取 3 min，静置 30 min 后甲醇定容至刻度，15 000 r/min 离心 15 min，取上清液，即得。同法制备空白溶液。

2.2.4 方法学考察 分别取 102.0、51.0、5.1 μg/mL “2.2.2”项下对照品溶液作为高、中、低质量浓度，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得莪术醇峰面积 RSD 分别为 0.18%、0.13%、0.43%，表明仪器精密度良好。取“2.2.3”项下供试品溶液，于 0、2、4、8、12、24 h，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得莪术醇峰面积 RSD 为 0.84%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得莪术醇峰面积 RSD 为 1.46%，表明该方法重复性良好。取 6.5 mL 102.0 μg/mL 对照品溶液于 10 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度（66.3 μg/mL），取

0.8、1.0、1.2 mL于0.5 mL空白固体脂质纳米粒混悬液中，各平行3份，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得莪术醇平均加样回收率分别为99.01%、100.23%、99.87%，RSD分别为1.14%、0.69%、1.38%。以上实验均避光操作。

2.3 包封率、载药量测定 采用超滤离心法。量取2.0 mL莪术醇固体脂质纳米粒混悬液于超滤离心管中（截留分子量8 000~12 000 Da），15 000 r/min离心60 min，取滤液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算莪术醇含有量（ $m_{\text{游离}}$ ）；量取0.5 mL纳米粒混悬液于10 mL量瓶中，加入5 mL乙腈超声3 min，静置30 min后甲醇定容，15 000 r/min离心15 min，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算莪术醇含有量（ $m_{\text{总}}$ ），再测定包封率、载药量，公式分别为包封率 = $[(m_{\text{总}} - m_{\text{游离}}) / m_{\text{总}}] \times 100\%$ ，载药量 = $[(m_{\text{总}} - m_{\text{游离}}) / m_{\text{总质}}] \times 100\%$ ，其中 $m_{\text{总质}}$ 表示莪术醇固体脂质纳米粒总质量，平行3次，取平均值。结果，平均包封率为83.27%，载药量为3.83%。

2.4 粒径分布、Zeta电位测定 平行制备3批莪术醇固体脂质纳米粒混悬液，取0.2 mL与4.0 mL蒸馏水混匀，取3.5 mL进行测定，结果见图1~2。由此可知，平均粒径为 (198.84 ± 4.17) nm，PDI为 0.151 ± 0.013 ，Zeta电位为 (-21.8 ± 2.5) mV。

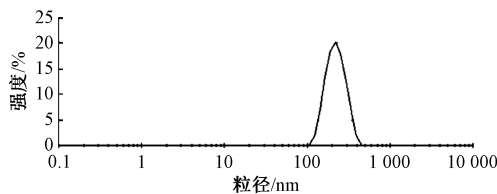


图1 莪术醇固体脂质纳米粒粒径分布
Fig.1 Particle size distribution of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles

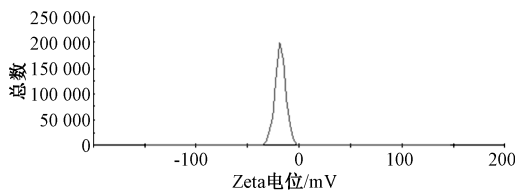


图2 莪术醇固体脂质纳米粒 Zeta 电位
Fig.2 Zeta potential of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles

2.5 形态观察 取100 μ L莪术醇固体脂质纳米粒，加入900 μ L蒸馏水，滴加到有支持膜的铜网

上，均匀铺展后静置15 min，滤纸吸干，放到5%磷钨酸溶液中浸泡8 min染色，自然晾干，在透射电镜（TEM）下观察形态，选定区域后拍摄电镜照片，结果见图3。由此可知，所制备的莪术醇固体脂质纳米粒呈类球形或球形，大小均匀，未见粘连现象。

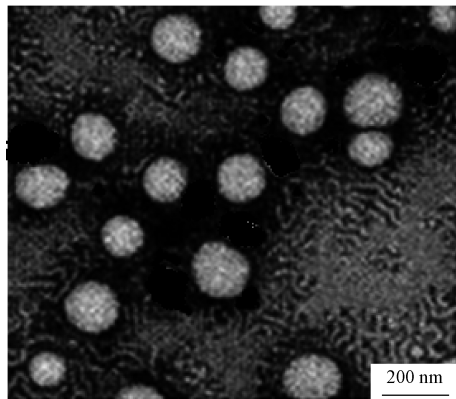


图3 莪术醇固体脂质纳米粒 TEM 图
Fig.3 TEM image for curcumin-loaded solid lipid nanoparticles

2.6 体外释药研究

2.6.1 线性关系考察 取“2.2.2”项下对照品贮备液，精密量取2.0 mL于10 mL量瓶中，流动相定容至刻度（20.4 μ g/mL），流动相逐步稀释成10.2、5.1、0.51、0.051 μ g/mL的对照品溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程为 $Y = 1.6075X - 0.0781$ （ $r = 0.9997$ ），在0.051~20.4 μ g/mL范围内线性关系良好。

2.6.2 方法学考察 分别取“2.6.1”项下20.4、5.1、0.051 μ g/mL对照品溶液作为高、中、低质量浓度，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次，测得莪术醇峰面积RSD分别为0.62%、1.15%、1.38%，表明仪器精密度良好。取5 mL莪术醇固体脂质纳米粒混悬液（0.64 mg/mL），置于活化的透析袋中（截留分子量8 000~14 000 Da），两端扎紧，溶出介质无250 mL脱气蒸馏水，设置溶出仪温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ ，转速为100 r/min，6 h时取样2 mL，滤过，取续滤液，作为供试品溶液，分别于0、2、8、12、24、36 h，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得莪术醇峰面积RSD为1.63%，表明溶液在36 h内稳定性良好。取0.8、1.0、1.2 mL 5.1 μ g/mL对照品溶液，加到1.0 mL供试品溶液中，各平行3份，滤

过,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得平均加样回收率分别为99.12%、100.86%、99.05%,RSD分别为1.71%、1.09%、1.53%。

2.6.3 体外溶出实验 取5 mL 莪术醇固体脂质纳米粒混悬液(0.64 mg/mL)和3.2 mg 莪术醇原料药(加入5 mL 乙醇),置于活化的透析袋中(截留分子量8 000~14 000 Da),两端扎紧(避光操作),溶出介质为250 mL 脱气蒸馏水,设置溶出仪温度为(37±1)℃,转速为100 r/min,于0、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12、24、36 h 各取样2 mL,并立即补加2 mL 脱气蒸馏水,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,计算累积释放度,绘制释药曲线,结果见图4,可知莪术醇在4 h内几乎全部溶出,而其固体脂质纳米粒在体外具有明显缓释特征,36 h 内累积溶出度为61.81%;体外释药拟合结果见表1,可知它更符合Weibull 模型($R^2=0.960\ 5$)。

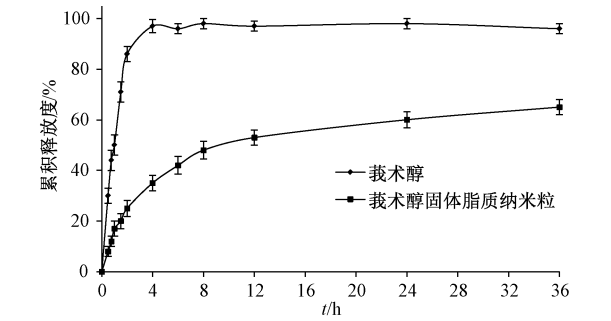


图4 莪术醇、莪术醇固体脂质纳米粒体外释药曲线
Fig. 4 *In vitro* drug release curves for curcumol and curcumol-loaded solid lipid nanoparticles

表 1 体外释药拟合结果

Tab. 1 Results of *in vitro* drug release fitting

模型	拟合方程	R^2
零级模型	$M_t/M_\infty = 0.021\ 2t + 0.218\ 3$	0.800\ 9
一级模型	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.027\ 9\ t - 0.215\ 9$	0.817\ 0
Higuchi 模型	$M_t/M_\infty = 0.114\ 3\ t^{1/2} + 0.065\ 1$	0.913\ 8
Weibull 模型	$\ln\ln(1/1 - M_t/M_\infty) = 0.576\ 9\ln t - 1.781\ 6$	0.960\ 5

注: M_t 为 t 时间点累积释放度, M_∞ 为 ∞ 时间点累积释放度, t 为时间。

2.7 光稳定性评价 分别配制6份50 mL 莪术醇溶液及其固体脂质纳米粒混悬液,置于透明锥形瓶中,质量浓度均为0.2 mg/mL 于日光灯(4 500 lx, 25℃)下照射,于0、2、4、8、12、24 h 各精密取样1 mL,置于5 mL 量瓶中,甲醇定容,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,结果见表2,可知固体脂质纳米粒可显著提高莪术醇光稳定性。

表 2 莪术醇光稳定性试验结果

Tab. 2 Results of light stability tests for curcumol

时间/h	莪术醇剩余量/%	
	莪术醇溶液中	莪术醇固体脂质纳米粒混悬液中
0	100	100
2	97.80	99.68
4	94.66	99.72
8	91.08	99.09
12	85.49	98.17
24	80.32	98.05
48	76.19	97.22
72	72.56	96.58

2.8 抗肿瘤活性研究

2.8.1 给药液制备 10.0 mg 莪术醇用50 mL DMSO 溶解,得到200 μg/mL 母液,临用前用含10% FBS 的RPMI-1640 培养液稀释成25、50、100、150 μg/mL;取适量莪术醇固体脂质纳米粒混悬液(莪术醇含有量为0.64 mg/mL),临用前用含10% FBS 的RPMI-1640 培养液稀释成25、50、100、150 μg/mL,即得。

2.8.2 细胞培养 Caski 细胞于RPMI1640 培养基中培养(含10% 胎牛血清、100 μg/mL 链霉素、100 U/mL 青霉素),并置于温度37℃、5% CO₂、饱和湿度培养箱中。

2.8.3 实验方法 取对数生长期的Caski 细胞,0.25%胰蛋白酶消化后轻轻吹打成单细胞悬液,用含10% FBS 的RPMI1640 培养液调整细胞浓度至5×10⁴/mL,接种于96 孔板中,每孔100 μL,置于温度37℃、5% CO₂、饱和湿度培养箱中培养24 h,待细胞贴壁后弃去培养液。设置空白溶剂组(培养液)、溶剂对照组(培养液+细胞)、莪术醇组、莪术醇固体脂质纳米粒组,每个质量浓度设置3 个复孔,培养24、48、72 h 后取出96 孔板,每孔加入20 μL 5 mg/mL MTT 溶液,于37℃下继续孵育4 h,甩板后弃去残留液体,每孔加入150 μL DM-SO,置于摇床上振荡0.5 h 充分溶解蓝紫色结晶,酶标仪在490 nm 波长处测定吸光度(A),计算细胞生长抑制率,公式为抑制率 = $[1 - (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白溶剂}}) / (A_{\text{空白对照}} - A_{\text{空白溶剂}})] \times 100\%$ 。

2.8.4 增殖抑制率测定 表3 显示,不同质量浓度莪术醇溶液及莪术醇固体脂质纳米粒混悬液作用一段时间后,Caski 细胞生长均受到抑制,随着用药量升高而更明显,并且在用药量相同的条件下作用时间延长时亦然,即呈明显的量效和时效关系。另外,在相同用药量的条件下莪术醇固体脂质纳米粒的抑制效果均高于莪术醇,作用48、72 h 后更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 3 Caski 细胞抑制率测定结果 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab. 3 Results of inhibitory rate determination of Caski cells ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	24 h 抑制率/%		48 h 抑制率/%		72 h 抑制率/%	
	莪术醇	莪术醇固体脂质纳米粒	莪术醇	莪术醇固体脂质纳米粒	莪术醇	莪术醇固体脂质纳米粒
0(空白辅料)	—	0.91±0.2	—	0.77±0.2	—	1.18±0.3
25	20.1±0.9	23.0±1.6	28.7±1.8	33.1±1.3 *	38.8±1.1	43.6±2.3 *
50	28.7±1.2	31.1±1.7	33.8±1.7	37.2±1.8 *	43.6±1.8	48.1±2.9 *
100	33.3±2.0	36.2±2.3 *	39.1±1.1	47.4±2.2 **	47.3±1.6	57.6±2.2 **
150	35.9±1.8	41.7±2.1 **	48.6±1.8	56.5±2.1 **	54.1±2.1	66.6±1.8 **

注:与莪术醇比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3 讨论

纳米给药系统已成为药剂学研究热点之一^[15-16],应用于抗肿瘤药物给药时体现出巨大的优势^[14]。本实验制备的莪术醇固体脂质纳米粒采用混合脂质材料作为药物载体,包封率达83.27%。可能是混合脂质载体可增加晶格混乱程度,使更多药物被包裹进入纳米粒^[17-18]。

体外抗肿瘤实验结果显示,莪术醇及其固体脂质纳米粒对Caski细胞生长的抑制具有时效和量效关系,以后者抑制效果更强,可能与纳米粒增强莪术醇光稳定性有关^[19],一方面固体脂质纳米粒对光的散射作用降低了莪术醇与光的接触几率;另一方面,固体脂质纳米粒对莪术醇包裹后降低了外部环境对其影响,从而提高了稳定性。

体外释药实验结果显示,莪术醇固体脂质纳米粒具有明显的缓释特征^[20],与体外抗肿瘤实验结果一致,可能是因为载药纳米粒高效扩散进入细胞后可持续、缓慢地释放药物,从而有效抑制Caski肿瘤细胞生长。

对莪术油新剂型的研究较多,但由于它是一种混合物,不仅影响了制剂含药量,也容易导致制剂稳定性较差、产生毒性的问题^[21],故将有明确疗效的单体(如莪术醇等)进行新制剂研究具有较大意义。今后,将把研究重点放在莪术醇固体脂质纳米粒冻干粉末的制备、表面修饰、作用机制^[22]、体内药动学及抑瘤效果上,为相关制剂研发及临床应用提供资料。

参考文献:

[1] 陈晓军,韦洁,蒋珍藕,等. 广西莪术乙酸乙酯部位的抗血栓作用[J]. 中成药,2018,40(6):1238-1242.

[2] 李文静,蔡德富,牛英才,等. 莪术油乳膏对大鼠乳腺增生的作用[J]. 医药导报,2016,35(3):229-232.

[3] 陈仲波,邢洁,朱笕青,等. 莪术油对卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用及其联合顺铂的协同作用研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(12):1462-1467.

[4] Wang H, Wang Y, Jiang X, *et al.* The molecular mechanism of curcumol on inducing cell growth arrest and apoptosis in Jurkat cells, a model of CD4⁺ T cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 375-382.

[5] 高艳娥,郭金珠,惠慧,等. 莪术醇对人宫颈癌 CASKI 细胞增殖抑制及促凋亡作用的研究[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(10):1836-1839.

[6] Tang Q L, Guo J Q, Wang Q Y, *et al.* Curcumol induces apoptosis in SPC-A-1 human lung adenocarcinoma cells and displays anti-neoplastic effects in tumor bearing mice[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2015, 16(6): 2307-2312.

[7] 赵晓. 莪术醇静脉注射亚微乳剂的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2008.

[8] 李文杰. 莪术醇肝靶向脂质体的制备及其抗肿瘤研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[9] 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.

[10] 刘丹,于丽红,李磊. 提高白藜芦醇生物利用度的制剂策略[J]. 医药导报,2018,37(3):333-337.

[11] 田茜,贺敬霞,何晨,等. 水蜈蚣总黄酮固体脂质纳米粒处方的优化[J]. 中成药,2017,39(6):1170-1174.

[12] 赵爽,季宇彬,王向涛,等. 多烯紫杉醇纳米粒的制备、表征及其抗肿瘤作用研究[J]. 中国现代应用药学,2018,35(2):153-158.

[13] 张云,林毅涛,叶扬扬,等. 半乳糖介导姜黄素牛血清白蛋白纳米粒的制备及质量评价[J]. 医药导报,2019,38(6):775-779.

[14] 牛小童,张力中,冯易,等. 吴茱萸碱固体脂质纳米粒的制备和抗肿瘤活性[J]. 中成药,2016,38(10):2149-2156.

[15] 陈奋,杨月,张玲,等. 姜黄素纳米制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2019,36(21):2731-2737..

[16] 盛剑勇,杨晓宇,陈佶棠,等. 胰岛素口服纳米给药系统研究进展[J]. 医药导报,2018,37(6):703-707.

[17] 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.

[18] 彭国文,柳超,时晓静,等. 隐丹参酮固体脂质纳米粒的制备及药动学研究[J]. 中药材,2019,42(3):626-629.

[19] 马喆,王芳,金鑫,等. 莪术醇的处方前研究[J].

国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 562-565.

[20] 王耿焕, 沈和平, 金成胜, 等. 鬼臼毒素纳米靶向制剂的制备与理化性质评价[J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1237-1240.

[21] 彭金飞, 向大位, 李兰林, 等. 莪术油新剂型和新技术的研究进展[J]. 中南药学, 2010, 8(7): 530-533.

[22] 王志国, 黄贤明, 赵 雁, 等. 异甘草素对结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1800-1805.

钩藤碱双层渗透泵控释片的制备及处方优化

赵兴业¹, 王颖慧¹, 崔晓鸽¹, 郝海军^{2*}
(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 2. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401)

摘要:目的 制备钩藤碱双层渗透泵控释片, 并进行处方优化。**方法** 以释药线性和累积释放度为评价指标, 单因素试验考察 PEO N750 用量、PEO Coagulant 用量、PEG 4000 用量、包衣增重对体外释药的影响, 正交试验优化处方, 对体外释药过程进行模型拟合。**结果** 最优处方为 PEO N750 用量 165 mg, PEO Coagulant 用量 55 mg, PEG 4000 用量 8%, 包衣增重 7%, 12 h 内累积释放度为 93.36%, 体外释药符合零级模型 ($r=0.989\ 5$)。**结论** 双层渗透泵控释片可有效控制钩藤碱体外缓释。

关键词: 钩藤碱; 双层渗透泵控释片; 制备; 处方; 正交试验

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)05-1119-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.05.003

Preparation and formulation optimization for double-layer osmotic pump controlled release tablets of rhynchophylline

ZHAO Xing-ye¹, WANG Ying-hui¹, CUI Xiao-ge¹, HAO Hai-jun^{2*}
(1. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China; 2. Technique Center, Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the double-layer osmotic pump controlled release tablets of rhynchophylline and to perform formulation optimization. **METHODS** With drug release linearity and accumulative release rate as evaluation indices, single factor test was applied to investigating the effects of PEO N750 consumption, PEO Coagulant consumption, PEG 4000 consumption and coating weight gain on *in vitro* drug release, orthogonal test was used for formulation optimization, and model fitting was adopted in the *in vitro* drug release process. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 165 mg for PEO N750 consumption, 55 mg for PEO Coagulant consumption, 8% for PEG 4000 consumption and 7% for coating weight gain, the accumulative release rate was 93.36% within 12 h. The *in vitro* drug release accorded with zero-order model ($r = 0.989\ 5$). **CONCLUSION** Double-layer osmotic pump controlled release tablets can effectively control the *in vitro* slow-release of rhynchophylline.

KEY WORDS: rhynchophylline; double-layer osmotic pump controlled release tablets; preparation; formulation; orthogonal test

收稿日期: 2019-11-02
基金项目: 河南省创新行动计划项目 (教高 2017895XM-02312); 河南省高等学校重点科研项目计划 (18A360023)
作者简介: 赵兴业 (1979—), 男, 硕士, 讲师, 从事中药与方剂研发工作。Tel: (0371) 67673621, E-mail: zhxytcm@126.com
* 通信作者: 郝海军 (1981—), 男, 硕士, 副研究员, 从事中药新型给药系统研究。Tel: (021) 67103277, E-mail: haojh2007@126.com