

2.6 溶液稳定性试验

配制 mPEG-丁醛(20KDa)对照品溶液和供试品溶液, 室温下放置 8 h, 分别于 0, 1, 2, 4, 6 和 8 h 进样分析, 记录 PEG 的峰面积, 峰面积的 RSD<2.0%, 表明样品溶液和对照品溶液至少在 8 h 内稳定。

2.7 样品测定

取 3 批注射液(批号: 201203b001, 201203b002, 201203b003), 直接进样 100 μ L, 测定 3 批样品中 PEG 残留量。测得 3 批样品中游离 PEG 残留量均 <0.3%, 均在限度范围内, 结果见表 2。

表 2 PEG-rhIFN- β -1a 注射液 PEG 残留测定

Tab. 2 The PEG residues of PEG-rhIFN- β -1a injection sample

批号	PEG 峰面积	PEG 含量/ μ g	PEG 残留量/%
201203b001	6.0190 2	0.834	0.25
201203b002	6.3687 3	0.861	0.23
201203b003	6.6434 4	0.881	0.25

3 结论

本实验建立了测定 PEG-rhIFN- β -1a 注射液中游离 PEG 残留量的 HPLC 方法。经验证, 该方法表现出良好的线性、精密性、稳定性、重复性及准确度。对 3 批实际样品进行测定, PEG 残留量均 <1.0%, 在限度范围内。方法快速简便、灵敏准确、重现性好, 可作为 PEG-rhIFN- β -1a 注射液中游离 PEG 残留量的质量控制方法。

REFERENCES

- [1] KAGAWA T, MORIZANE T, SAITO H, et al. A pilot study of long-term weekly interferon-beta administration for chronic hepatitis B [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(2): 212-216.
- [2] HOU Y L, ZHOU P B, LIU G F. Efficacy and safety assessment of interferon beta for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review [J]. *Chin Remed Clin(中国药物与临床)*, 2009, 9(1): 21-25.
- [3] YANG Y K, HAN N, LI J, et al. Safety and clinical efficacy of recombinant human interferon β 1b for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Chin J Biol(中国生物制品学杂志)*, 2009, 22(12): 1221-1224.
- [4] LU J, LIU Q F, LUO G A, et al. Advances in PEGylation of drug conjugates [J]. *Chin J Organic Chem(有机化学)*, 2009, 29(8): 1167-1174.
- [5] WANG Y S, YOUNGSTER S, GRACE M, et al. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(4): 547-570.
- [6] PASUT G, VERONESE F M. PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: an overview [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(13): 1177-1188.
- [7] VERONESE F M, BOSSARD M J. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications [M]. Berlin: Birkhauser Verlag AG, 2005: 11-31.
- [8] XU Y X, BU F R, CHEN X, et al. Study on determination of PEG in α_1 -antitrypsin [J]. *Chin J Blood Transf(中国输血杂志)*, 2008, 21(4): 280-282.
- [9] GAO R, JIANG Z Y. A two-phase system spectrophotometric method for determination of polyethylene glycol in pegylated protein mixtures [J]. *Chin J Anal Lab(分析实验室)*, 2003, 22(4): 44-46.
- [10] TAN T W, SHEN Z Y. Determination of polyethyleneglycol in biomaterials and foods [J]. *Food Ferment Indust(食品与发酵工业)*, 1990, 21(4): 44-48.

收稿日期: 2013-10-12

农吉利碱凝胶剂体外透皮与初步药效学研究

周敏敏, 赵丹丹, 章德军, 黄绳武* (浙江中医药大学, 杭州 310053)

摘要: 目的 研究农吉利碱凝胶剂体外透皮性能, 并考察其对小鼠鳞状细胞癌的初步药效作用。方法 采用立式 Franz 扩散池, 进行农吉利碱凝胶剂体外透皮试验; 以小鼠鳞状细胞癌为动物模型, 考察农吉利碱凝胶剂疗效。结果 农吉利碱凝胶剂体外透皮性能良好, 农吉利碱凝胶剂对小鼠鳞状细胞癌有明显抑制作用, 高剂量组抑癌率达 35.26%。结论 农吉利碱凝胶剂透皮性能良好, 具有明显抑制鳞状细胞癌的作用。

关键词: 农吉利碱; 凝胶剂; 体外透皮; 初步药效学

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)08-0968-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.015

作者简介: 周敏敏, 女, 硕士生
E-mail: hsw55@163.com

Tel: 18767166972

E-mail: 18767166972@163.com

*通信作者: 黄绳武, 男, 教授

Tel: 18606505050

Study on Preliminary Pharmacodynamics and Permeation of Monocrotaline Gels *in Vitro*

ZHOU Minmin, ZHAO Dandan, ZHANG Dejun, HUANG Shengwu* (Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the permeation of monocrotaline gels *in vitro* and to observe its therapeutic effects of squamous cell carcinoma in mice. **METHODS** The permeation of monocrotaline gels was measured by using Franz diffusion cell. The therapeutic effects of monocrotaline gels was observed on the model of squamous cell carcinoma in mice. **RESULTS** The permeation of monocrotaline gels *in vitro* was very good. The monocrotaline gels could obviously inhibit the squamous cell carcinoma in mice, the tumor inhibitory rate was 35.26%. **CONCLUSION** The permeation of monocrotaline gels *in vitro* is very good, the monocrotaline gels can obviously inhibit the squamous cell carcinoma in mice.

KEY WORDS: monocrotaline; gels; transdermal *in vitro*; preliminary pharmacodynamics

农吉利碱(monocrotaline), 又称农吉利甲素、野百合碱, 是临床常用、研究较为透彻的抗肿瘤中药成分。农吉利碱对多种实验性肿瘤有抑制作用, 在结构上与美国已进入 II 期临床的主治急性淋巴白血病的 N-O 去甲天芥菜碱相似, 同为双稠吡咯环生物碱, 是一种活性的烷基化成分, 能干扰细胞的有丝分裂而具有抗肿瘤作用。农吉利碱主要用于治疗鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)^[1], 其疗效确切。据研究报道, 农吉利碱能靠形成化学键的方式与肿瘤细胞蛋白质或血清蛋白质形成大分子复合物^[2], 此为其抗肿瘤机制。中国药典 1977 版收录了农吉利药材和盐酸农吉利碱注射液, 但农吉利碱经口服、静注或肌内注射给药不良反应较大, 因此中国药典 1977 版以后未予收录农吉利碱及其制剂, 然而民间仍常用农吉利鲜草浆或干品粉末直接外敷皮肤用于治疗 SCC 和 BCC, 不良反应小并且效果良好^[3-4]。

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指在完整的皮肤表面给药, 使药物以恒定速度通过皮肤各层进入体循环, 产生治疗作用, 实现疾病预防或治疗的一类新型制剂^[5]。本课题鉴于上述原因, 将农吉利碱制备成凝胶剂作为 TDDS 制剂, 其具有吸收速度快、生物利用度高、生物相容性良好、质地均匀、易于涂展和清洗等优点, 作为一种含有溶解状态药物的半固体制剂, 具有溶胀性、脱水收缩性、透过性和黏合性, 在外用制剂中, 可控制药物的释放及其对皮肤的黏附性。

目前对于凝胶剂的研究, 较多的是亲水性凝胶, 故本实验以卡波姆-940 为基质, 将农吉利碱制成外用凝胶剂, 既可以避免口服、静注或肌内注射所引起肝脏首过效应, 又可达到全身治疗的

目的。在研究农吉利碱凝胶剂体外透皮性能的同时, 对其抗鳞状细胞癌进行药效学实验考察, 以期作为皮肤癌的临床研究提供依据。

1 材料

1.1 药品和试剂

农吉利碱原料药(南京泽朗医药科技有限公司, 批号: ZL20121020, 纯度 $\geq 98\%$); 甲醇[上海星可生化(高纯溶剂)有限公司, 色谱纯]; 三乙胺(天津市永大化学试剂有限公司); 磷酸(上海凌峰化学试剂有限公司); 卡波姆-940(青岛天力源生物科技有限公司); 三乙醇胺(无锡海硕生物有限公司); 丙三醇(江苏强盛功能化学股份有限公司); 月桂氮卓酮(天门科捷制药有限公司); 无水乙醇(上海凌峰化学试剂有限公司); 尼泊金甲酯(上海化学试剂采购供应五联化工厂); 生理盐水(浙江莎普爱思药业股份有限公司); 蒸馏水(自制); 其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器

雷磁 pH-S3C pH 计(上海精密科学仪器有限公司); LUMTECH 型高效液相色谱仪(德国 Lumiere Tech.); LUMTECH 化学工作站, K501 泵, K2501 紫外检测器; JA1003 电子天平(上海精密科学仪器有限公司); KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); YB-P6 智能透皮仪试验仪(天津药典标准仪器厂制造); HH-4 数显恒温水浴锅(常州澳华仪器有限公司)。

1.3 动物

SD 大鼠, 180~220 g, ♂, 上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016;

KM 小鼠, 18~22 g, ♀ ♂ 各半, 上海斯莱克实验动物有限公司提供, 动物生产许可证号:

SCXK(沪)2007-0005。

2 方法和结果

2.1 农吉利碱凝胶剂的处方筛选

在处方初步设计和已考察过单因素的基础上,采用正交设计法优选最佳处方,设置3个主要影响透皮效果的因素,A为卡波姆-940浓度,B为甘油浓度,C为氮酮浓度,以12h单位面积累积透过量为指标。每个因素设置3个水平,因素水平见表1,结果见表2。

表1 因素水平表

Tab. 1 Factor levels table

水平	A/%	B/%	C/%
1	0.50	5	1
2	0.75	10	3
3	1.00	15	5

表2 正交设计结果

Tab. 2 Results of orthogonal design

序号	A	B	C	12 h 单位面积累积释放量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$
1	1	1	1	139.886
2	1	2	2	149.015
3	1	3	3	409.569
4	2	1	2	146.603
5	2	2	3	150.160
6	2	3	1	84.926
7	3	1	3	221.895
8	3	2	1	153.941
9	3	3	2	104.349
K_1	698.469	508.383	378.753	
K_2	381.690	453.117	399.966	
K_3	480.186	598.845	781.623	
R	105.593	48.576	134.290	

方差分析结果表明,对农吉利碱凝胶剂体外经皮渗透性能影响的大小顺序为C>A>B,即氮酮浓度对农吉利碱凝胶剂体外经皮渗透性能影响最大,其次为卡波姆浓度,影响最小的是甘油浓度。最佳组合为A₁B₃C₃,即农吉利碱凝胶剂最佳制剂工艺为卡波姆-940浓度0.50%,甘油浓度15%,氮酮浓度5%。由该处方所制得的农吉利碱凝胶剂易于涂布,黏度适宜,可用于皮肤给药。

2.2 农吉利碱凝胶剂的制备

称取0.5g卡波姆-940加适量蒸馏水浸泡,充分溶胀后得到卡波姆胶状物;另取15mL甘油、5mL氮酮、0.5g尼泊金甲酯等在水浴上搅拌均匀,

与卡波姆溶液混匀成为凝胶基质;另取120mg农吉利碱,使其溶于25mL无水乙醇中;将上述药液缓缓加入凝胶基质中混匀,采用三乙醇胺调节凝胶pH值至中性,边加蒸馏水边搅拌至100g,即得到农吉利碱凝胶剂。

2.3 农吉利碱凝胶剂体外透皮试验含量测定方法学

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Ultimate TM C₁₈(4.6mm×250mm,5 μm),流动相:甲醇-0.5%三乙胺水溶液(pH 7.0)(30:70),检测波长:216nm,柱温:室温,流速:0.8mL·min⁻¹,进样量:20 μL 。

2.3.2 专属性考察

2.3.2.1 对照品溶液的配制 精密称取农吉利碱13.6mg,置于50mL量瓶中,加适量透皮接收液,超声,使溶解,并用透皮接收液定容至刻度,摇匀,作为农吉利碱对照品储备液,备用。精密移取0.8mL置于5mL量瓶中,加透皮接收液定容至刻度,摇匀,作为农吉利碱对照品溶液。

2.3.2.2 供试品溶液的配制 取农吉利碱凝胶剂透皮12h的接收液3mL,用0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液,即得。

2.3.2.3 空白溶液的配制 移取适量透皮接收液,用0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液,即得到空白溶液。

取农吉利碱对照品溶液、供试品溶液和空白溶液,用0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,续滤液分别按照“2.3.1”项下色谱条件进样,色谱图见图1。

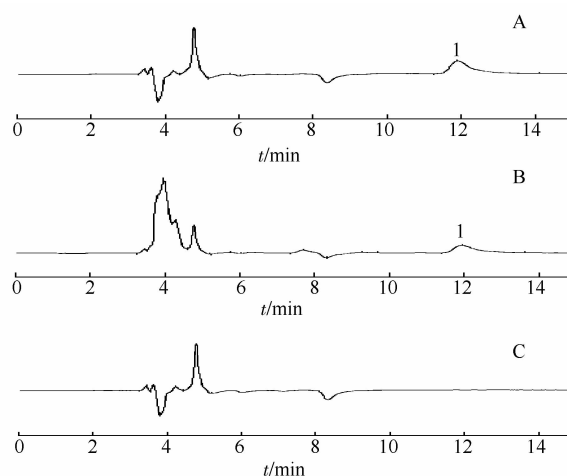


图1 高效液相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; C-空白溶液; 1-农吉利碱

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-reference substance; B-sample solution; C-blank solution; 1-mono-crotaline

结果表明,农吉利碱的色谱峰与相邻色谱峰能很好的分离,空白透皮接收液在相应的保留时间下无色谱峰,不干扰药物的测定,该方法可行。

2.3.3 方法学考察

2.3.3.1 标准曲线的绘制 分别精密移取不同体积的对照品溶液配制其浓度为 5.44, 10.88, 21.76, 43.52, 87.04, 174.08 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液,按“2.3.1”项下色谱条件分别进样,记录色谱图峰面积(A)。以农吉利碱标准溶液浓度(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标,绘制标准曲线,其回归方程为: $Y=6.1773X-24.077$, $r=0.9997$,结果表明农吉利碱浓度在 5.44~174.08 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关系。

2.3.3.2 精密度试验 精密移取“2.3.2.1”项下对照品储备液 0.4 mL,置于 5 mL 量瓶中,用透皮接收液定容至刻度,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液按“2.3.1”项下色谱条件连续测定 6 次,记录色谱图峰面积(A),计算日内精密度。连续 5 d 每日同法测定 1 次,记录色谱图峰面积(A),计算日间精密度。其日内精密度和日间精密度的 RSD 分别为 1.59%和 0.82%,表明检测方法可靠,精密度良好。

2.3.3.3 加样回收率试验 精密移取已知含量的农吉利碱凝胶剂 12 h 的透皮接收液 0.3 mL,平行移取 6 份,置于 5 mL 量瓶中;另分别各加入对照品储备液 0.4 mL,加适量透皮接收液,定容至刻度,备用。分别取适量上述溶液,共 6 份,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,续滤液按“2.3.1”项下色谱条件分别进样,记录色谱图峰面积(A),平行测定 6 次,根据回归方程计算出相应浓度和含量,并计算回收率、平均回收率及 RSD 值。平均回收率为 101.84%,RSD 为 1.37%,该方法回收率高,可用于体外透皮的含量测定。

2.4 农吉利碱凝胶剂体外透皮试验方法的建立

2.4.1 透皮接收液 为模拟皮肤的内部环境,在体外透皮渗透实验中,一般采用生理盐水作为接收液,本实验亦采用生理盐水作为其透皮吸收接收液。

2.4.2 体外透皮装置 在透皮制剂研究中,主要利用透皮扩散池模拟药物在体透皮过程,用来测定药物的释药性质并筛选处方^[6]。扩散池主要由供给室和接收室 2 部分组成,皮肤样品夹持在 2 室之间,在供给室内装入制剂,在接收室内放入接

收介质。试验装置采用药物透皮扩散试验仪,单室扩散池(立式 Franz 扩散装置),接受室体积为 17 mL,透皮有效扩散面积为 1.54 cm^2 。

2.4.3 离体鼠皮的制备 取 SD 大鼠,用剪刀仔细剪去腹部皮肤上的绒毛,尾静脉注射空气处死,并将腹部皮肤剥离,用镊子仔细去除皮下脂肪组织及筋膜后,用纯净水和生理盐水冲洗干净,冷冻保存,待用。实验前需仔细检查鼠皮的完整性,实验过程中,不使用破损的皮肤。

2.4.4 数据处理方法 按下式计算出一定时间单位面积的累计透过量。

$$Q_s = \frac{C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V}{S}$$

Q_s : 第 n 次取样时单位面积累积渗透量; C_n : 第 n 次取样时接受液中的浓度; C_i : 第 i 次取样时接受液中的浓度; V_0 : 扩散池体积; V : 取样体积; S : 扩散面积。

本实验中有效扩散面积 $S=1.54 \text{ cm}^2$; 扩散池体积 $V_0=17 \text{ mL}$; 取样体积 $V=3 \text{ mL}$; 第 n 次取样时接受液中的浓度 C_n 和第 i 次取样时接受液中的浓度 C_i 均由高效液相分析仪测得。

2.5 体外透皮试验

将处理好的大鼠皮肤,角质层向上,固定在透皮仪的 Franz 扩散池上,在角质层一面均匀涂上按实验方案制备的农吉利碱外用凝胶约 2 g(需排除气泡),有效扩散面积为 1.54 cm^2 ,在接收池中加入生理盐水 17 mL 做接收液。将扩散池置 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中,搅拌速度为 300 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,在 1, 2, 4, 8, 12 h 分别取样 3 mL,并补充同温度同体积的生理盐水。所取样品采用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按照体外透皮含量测定方法,测定透皮接收液中农吉利碱的含量。其累积透过量以 Fick's 扩散定律为基础,通过对零级、一级和 Higuchi 方程的拟合比较,结果表明该累积透过量的释药机制符合 Higuchi 方程, $Y=22.734t_{1/2}+0.9069$, $R^2=0.9898$, 稳态透皮速率为 22.734 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, 式中 Y 为累积释药量($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$), $t_{1/2}$ 为取样时间(h)。

3 农吉利碱凝胶剂初步药效学试验

3.1 试验设计

在皮肤鳞癌的动物模型建立中常用的动物如裸鼠、VX2 白兔和小鼠等,常用的诱癌物质有 7, 12-二甲基苯并[a]蒽(DMBA)、紫外线等^[7]。本课题

以昆明小鼠为实验动物,以 DMBA 为致癌剂,巴豆油为致癌诱导剂,采用此经典的小鼠二阶段致癌模型^[8],观察和评价农吉利碱治疗鳞状细胞癌的疗效。

3.2 小鼠鳞状细胞癌动物模型的建立

根据文献所述^[9],实验动物选择昆明种小鼠,16~18 g,♀♂各半,共 96 只,分成 6 组,每组 16 只。实验始发阶段,各组均给予相同剂量的 DMBA,即在第 1 天,第 7 天和第 14 天,分别将 DMBA-丙酮液 $[150 \mu\text{g}\cdot(200 \mu\text{L})^{-1}]$ 涂抹于小鼠背部脱去毛发暴露的皮肤处(脱毛于涂药前 1 d 进行),共 3 次;促癌阶段各组均给予同剂量的巴豆油,即第 3 周起,在相同部位涂抹巴豆油丙酮液(0.25%),每次 $200 \mu\text{L}\cdot\text{只}^{-1}$,每周二、周五涂布巴豆油丙酮溶液,周六记录每鼠肿瘤数,直至实验结束。第 6 周开始给药,连续给药 2 周。

3.3 动物给药方案设计

给药于第 6 周开始,给药持续 2 周,每组给药方案如下:模型组(全程背部涂抹致癌剂以及致癌诱导剂,不给药),阳性对照组(环磷酰胺 $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 凝胶剂),阴性对照组(空白凝胶剂),农吉利碱高、中、低剂量组(分别为 1.2, 0.6, 0.3 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 农吉利碱凝胶剂),除模型组外各给药组均分别背部涂抹相应的药物 $0.1 \text{ g}\cdot(10 \text{ g})^{-1}$ 。

3.4 药效评价指标

根据鳞状细胞癌的相关文献所述,采用如下评价指标^[10]:荷瘤鼠数=每组发生乳头状瘤的小鼠数目;平均荷瘤数=(每组小鼠发生乳头状瘤的总数/本组小鼠总数) $\times 100\%$;抑瘤率=(各组平均荷瘤数-对照组平均荷瘤数)/对照组平均荷瘤数 $\times 100\%$ 。

3.5 试验结果

实验第 5 周起,各组小鼠背部陆续发现乳头状瘤,以后肿瘤诱发率和每鼠荷瘤数逐渐增加。实验结束时,各组肿瘤诱发率均达到 80%以上。

模型组小鼠和阴性组小鼠的平均荷瘤数较高,分别为 $5.19 \text{ 个}\cdot\text{只}^{-1}$ 和 $6.07 \text{ 个}\cdot\text{只}^{-1}$ 。阳性对照组和高、中、低剂量组小鼠与模型组小鼠相比,每鼠平均荷瘤数明显降低。抑瘤率结果表明,农吉利碱凝胶剂对小鼠鳞状细胞癌具有一定的抑制作用,且抑瘤率与剂量呈正相关性。经方差分析,其中阳性对照组、高剂量组与模型组相比,具有显著性差异($P<0.05$),结果见表 3。

表 3 农吉利碱凝胶剂药效结果

Tab. 3 The efficacy of monocrotalinum gels

组别	小鼠总数/只	荷瘤鼠数/只	诱发率/%	荷瘤数/个	平均荷瘤数/个·只 ⁻¹	抑瘤率/%
模型组	16	16	100.00	83	5.19	-
阳性对照组	16	15	93.75	46	3.07	40.85 ¹⁾
阴性对照组	15	14	93.33	85	5.71	-
农吉利碱						
高剂量组	16	14	87.50	47	3.36	35.26 ¹⁾
中剂量组	16	15	93.75	58	3.87	25.43
低剂量组	15	13	86.67	59	4.54	12.52

注:与模型组相比,¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with the model group, ¹⁾ $P<0.05$

4 讨论

透皮样品测定时,无法测出第 1 小时的透皮量,原因归纳如下:其一是本实验采用的 Franz 扩散池接受室体积为 17 mL,透皮有效扩散面积为 1.54 cm^2 ,说明本扩散池扩散面积小而接收液体积大,虽容易达到漏槽条件,但不利于检测;其二可能是因为 HPLC 检测灵敏度不够,无法测出其含量。

每次实验采用的鼠皮来源于同只大鼠,以减少因皮肤个体差异造成的测量误差;皮肤不可剪破,且应与扩散池中的透皮接收液充分接触,防止气泡产生,否则影响经皮渗透。

考虑到脱毛剂可能对小鼠皮肤造成影响,故本部分在小鼠脱毛过程中采用剃毛机以及剃须刀对小鼠进行脱毛。在给药过程中,若发现小鼠皮肤破损,则应避开破损处进行给药。同时,给药过程中应逆毛发生长方向进行给药,便于使皮肤与药物充分接触。环境条件允许的情况下,需单笼饲养,尽可能避免小鼠之间因互相接触而导致凝胶剂脱落而影响药效结果。

初步药效学研究表明,农吉利碱凝胶剂对小鼠鳞状细胞癌具有一定的抑制效果,给药组荷瘤数明显降低,且抑瘤率随着给药剂量的增加而增强,对鳞状细胞癌具有一定程度的治疗效果。同时,凝胶剂给药方便,操作简单,以上均为农吉利碱的临床开发和应用提供科学的依据。

REFERENCES

- [1] ZHAO Q L, BAI C J, YU D Q. Prospects for development and utilization of croalaria [J]. Chin J Trop Agric(热带农业科学), 2008, 28(4): 71-74.
- [2] GE B L, TIAN S L, CUI H Q. Study on the anticancer mechanism of monocrotaline [J]. Acta Acad Med Qingdao(青

- 岛医学院学报), 1983, 27(1): 15-19.
- [3] LI L Z, ZHU H Y, SHI J S, et al. Chemical composition and pharmacological activities of *Crotalaria linn.* plants [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2007, 19(4): 724-730, 670.
- [4] HAN D, WANG C J, ZHANG C L, et al. Comprehensive treatment of xeroderma pigmentosum [J]. Henan J Oncol(河南肿瘤学杂志), 2002, 15(2): 128-129.
- [5] LIANG Z Y, YANG J M, DU L F, et al. Study on percutaneous permeation of ethosomes gel of Cinnamon extract [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(11): 1202-1206.
- [6] CUI F D. Pharmacy(药剂学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing Press, 2006: 435.
- [7] ZHANG S J, LIU N, DAI X M, et al. Construction of animal model of skin squamous cell carcinoma [J]. Acad J Kunming Med Coll(昆明医学院学报), 2009(3B): 75-79.
- [8] WANG S M, RUAN J S. Inhibition of *Sceptridium ternatum* on papillomas of the skin of mice [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2008, 3(31): 418-420.
- [9] GE H B, FU Z D, SUN Z, et al. Effect of spirulina platensis on the prevention of chemically induced skin tumors of mice [J]. Beijing J Stomatol(北京口腔医学), 2004, 12(3): 135-137.
- [10] SHEN X M, YAO H, ZHOU Z T. Chemopreventive effect of Dongju compound against DMBA/Croton oil induced skin papillomagenesis in mice [J]. J Clin Stomatol(临床口腔医学杂志), 2009, 25(10): 579-581.

收稿日期: 2013-10-03

喷雾干燥法制备阿司匹林固体分散体及其胶囊制备与体外特性研究

张锴¹, 王丽虹², 管勇军², 杨群^{1,2*} (1.太极集团浙江东方制药有限公司, 浙江 绍兴 312000; 2.绍兴文理学院元培学院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 制备阿司匹林固体分散体及其胶囊, 提高其溶出度。方法 以聚乙烯吡咯烷酮(PVP K 30)为载体, 采用喷雾干燥法制备阿司匹林固体分散体, 测定溶出度, 采用 X-射线衍射和扫描电镜(SEM)考察药物在载体中的分散状态, 测定比表面积; 制备阿司匹林固体分散体胶囊, 考察胶囊的体外溶出度。结果 与阿司匹林原料药、阿司匹林物理混合物相比, 阿司匹林固体分散体中药物的溶出度均有显著提高, 且载体比例越大, 药物溶出越快, 但药物和载体比例达 1:6 以上时, 溶出度增加不再明显。阿司匹林以无定型或分子形式高度分散在载体中, 药辅比在 1:6 时, 阿司匹林固体分散体比阿司匹林原料药的比表面积增大 3.2 倍; 制成固体分散体胶囊后, 30 min 时药物累积溶出度达 99.8%。结论 该固体分散体制备工艺可行, 制备的胶囊质量可控。

关键词: 阿司匹林; 固体分散体; 喷雾干燥法; 胶囊; 溶出度; X-射线衍射; 扫描电镜

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2014)08-0973-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.016

Preparation of Aspirin Solid Dispersions by Spray Drying and Characterization of Its Capsules *in Vitro*

ZHANG Kai¹, WANG Lihong², GUAN Yongjun², YANG Qun^{1,2*} (1.Taiji Group Zhejiang East Pharmaceutical Co., Ltd, Shaoxing 312000, China; 2.Shaoxing University, Yuanpei College, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare aspirin solid dispersion(SD) and capsules, and to improve its dissolution. **METHODS** Using polyvinylpyrrolidone(PVP K 30) as carrier, aspirin SD was prepared by spray-drying method. The dissolution *in vitro* was determined. X-ray diffractometer and Scanning electron microscope were used to investigate the dispersion status of aspirin in the carriers, and specific surface area was determined. Aspirin solid dispersion capsules were prepared, the dissolution *in vitro* of aspirin SD and capsules were investigated. **RESULTS** The solubility of aspirin in aspirin SD was significantly increased compared with raw material and aspirin-carrier physical mixture. The higher the proportion of carrier, the rapider drug was dissolved. When the ratio of drug to carrier was above 1:6, the increase of dissolution was no longer significant. Aspirin were highly dispersed in the carrier in amorphous or molecular form. Compared with raw material, the specific surface area of aspirin SD with drug-carrier ratio of 1:6 increased by 3.2 folds; the cumulative release of aspirin in aspirin SD capsule achieved about 99.8% within 30 min. **CONCLUSION** The preparation technology of SD is feasible, and the quality of capsules is controllable.

KEY WORDS: aspirin; solid dispersion; spray-drying method; capsules; dissolution; X-ray diffraction; scanning electron microscope

作者简介: 张锴, 男, 工程师 Tel: 13357583328 E-mail: zhangkai3328@126.com
13357585818 E-mail: yangqun5818@126.com

*通信作者: 杨群, 女, 高级工程师 Tel: