

· 药剂与炮制 ·

离子交联-喷雾干燥联用技术制备鼻用黄芩苷微球及其体外性能评价

屈娜, 郭立玮*, 朱华旭*, 鞠凤, 李博, 付廷明, 潘林梅
(南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心,
江苏省植物药深加工工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] 目的:制备鼻用干粉吸入剂,探讨以壳聚糖为载体的黄芩苷纳米粒组装成微球的制备方法及其体外释放性能、鼻黏膜渗透性。方法:采用离子交联法制备黄芩苷壳聚糖纳米粒,利用喷雾干燥法将纳米粒组装成微球。利用扫描电镜、差示扫描量热及 X 射线衍射等对微球进行表征,考察其在人工鼻电解质液中的体外释放性能及模拟人鼻黏膜条件下的鼻黏膜渗透性。结果:黄芩苷纳米粒(一级粒子)平均粒径(170.5 ± 2.3) nm,纳米粒经喷雾干燥后形成平均粒径(6.8 ± 0.4) μm 的微球(二级粒子),药物以无定形态分布于载体材料中,微球比流动能(5.46 ± 0.37) $\text{mJ} \cdot \text{g}^{-1}$ 。在正应力 15 kPa 时,空气以 $2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度通过微球粉末时气压降 0.323 kPa。该粒子遇人工鼻电解质溶液后能重新分散,释放出二级粒子。体外释放表明微球 33 h 累积释放率(78.85 ± 2.71)%,体外释药过程符合 Riger-Peppas 模型。微球在 7 h 时单位面积累积释放量为黄芩苷原料药的 1.77 倍。结论:制备的黄芩苷微球能够释放出二级粒子,具有较好的流动性、透气性和一定缓释作用,可提高黄芩苷的透鼻黏膜性。

[关键词] 黄芩苷;离子交联法;喷雾干燥;微球;鼻腔给药

[中图分类号] R283.6;R945;R284.1;R944.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016070001

Preparation and *in Vitro* Characterization of Baicalin Microspheres for Intranasal Administration by Ionic Crosslinking Coupled with Spray-drying Method

QU Na, GUO Li-wei*, ZHU Hua-xu*, JU Feng, LI Bo, FU Ting-ming, PAN Lin-mei

(Jiangsu Botanical Medicine Refinement Engineering Research Center, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare nasal dry powder inhaler, preparation of microspheres which assembled by baicalin nanoparticles with chitosan as carrier, *in vitro* release properties and nasal mucous membrane permeability were investigated. **Method:** Primary nanoparticles were prepared by ionic cross-linking, nanoparticles were assembled to microspheres by spray drying method. Particles were characterized by scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and so on, its *in vitro* release in artificial nose liquid electrolyte and permeability under simulated human nasal mucosa were investigated. **Result:** Average particle size of primary particles was (170.5 ± 2.3) nm, while the second particles was (6.8 ± 0.4) μm with drug dispersed as amorphous form in them. Specific energy of microspheres was (5.46 ± 0.37) $\text{mJ} \cdot \text{g}^{-1}$, pressure drop was 0.323 kPa when air kept speed of $2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ through powder bed with force was 15

[收稿日期] 20150921(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072749,81303230,30873449,30873450);江苏省科技厅自然科学基金项目(BK 2012855);江苏省科技厅产学研联合创新资金——前瞻性研究项目(BY 2012036);江苏省六大人才高峰项目(2014-YY-014);江苏省高校优势学科建设工程项目;江苏省中药资源产业化过程协同创新中心项目(ZDXM)

[第一作者] 屈娜,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:025-86798188,E-mail:874458472@qq.com

[通讯作者] *郭立玮,研究员,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:025-86798188,E-mail:guoliwei815@126.com;

*朱华旭,博士,研究员,从事中药复杂体系物质基础与生物药剂学研究,Tel:025-86798393,E-mail:huaxu72@126.com

kPa. And the second particles could decomposed into primary nanoparticles in simulated nasal electrolyte solution. Cumulative release rate of baicalin was $(78.85 \pm 2.71)\%$ in 33 hours and release curve accorded with Riger-Peppas model. Value of cumulative release rate per unit area of microspheres was 1.77 times that of the pure baicalin sample. **Conclusion:** These prepared microspheres can release primary particles with good fluidity, permeability and a certain sustained-release effect, it can improve nasal mucous membrane permeability of baicalin.

[**Key words**] baicalin; ionic crosslinking; spray drying; microspheres; intranasal administration

黄芩苷具有抗氧化、抗自由基损伤、保护神经细胞等药理作用,还对脑缺血再灌注损伤具有防治作用^[1],但该成分的水溶性和脂溶性都比较差、生物利用度低,不能有效透过血脑屏障而影响治疗脑部疾病的疗效^[2]。鼻腔给药作为一种无损伤的递药入脑方式,能够绕过血脑屏障,通过嗅球和三叉神经通路快速将药物运送至中枢神经系统,并且能够避免首过效应^[3]。研究发现粉末制剂在溶解和被清除前就黏附在鼻黏膜湿润的表面,可延长药物在鼻腔内的滞留时间,促进药物吸收^[4]。纳米混悬液经鼻腔给药容易流失并被鼻纤毛清除,而且纳米粒大小不能制成干粉吸入剂,易吸入肺部,所以鼻腔给药时需做成微球,并在鼻腔微环境下再释放出纳米粒,以期靶向入脑。

壳聚糖是天然多糖中唯一带正电荷的碱性多糖^[5],能通过和上皮细胞表面的负电荷形成静电相互作用来减少鼻纤毛清除,还可在鼻腔的黏液层吸水膨胀形成类凝胶来延长在鼻腔内的滞留时间,从而促进药物吸收并提高药物的生物利用度^[6]。本实验拟通过离子交联-喷雾干燥联用技术制备可释放一级粒子的壳聚糖微球干粉吸入制剂,并对其载药量和包封率、粒径分布、药物在载体内的分散状态、粉体学性质、体外释放性能及鼻黏膜渗透性等进行评价,为该制剂的研发提供参考。

1 材料

2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),S-4800 型场发射扫描电镜(日本日立公司),Zetasizer Nano 型激光粒度分析仪(英国马尔文公司),B-290 小型喷雾干燥仪(瑞士步琪公司),STA 449F3 型热分析仪(德国 Netzsch 公司),Bruker Axs D8 Advance X 型射线粉末衍射仪(瑞士 ARL 公司),LS13320 型激光衍射粒度分析仪(美国贝克曼库尔特公司),FT4 型多功能粉末流动性测试仪(英国 Freeman 公司),TP-6 型智能透皮扩散仪(天津鑫洲科技有限公司)。

黄芩苷原料药(南京泽朗公司,质量分数 98%),黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,

批号 110715-201318,纯度 93.3%),壳聚糖(CS,上海阿拉丁试剂有限公司,脱乙酰度 95%),三聚磷酸钠(上海阿拉丁试剂有限公司),透析袋(上海源叶生物科技有限公司,截留相对分子质量 2 万 Da),水为超纯水,甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

普通级新西兰兔,体重 2.0~2.2 kg,雌性,由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供,合格证号 SCXK(苏)2012-0008。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷壳聚糖微球的制备

2.1.1 一级粒子的制备^[5,7] 采用离子交联法制备壳聚糖纳米粒。将 CS 100 mg 溶解于 1% 乙酸水溶液 75 mL 中,得 CS 溶液;取黄芩苷 25 mg,加入甲醇 25 mL 使溶解,缓慢加入 CS 溶液中,用 $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液调节 pH 5,得黄芩苷 CS 混合溶液。将 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 多聚磷酸钠(TPP)溶液 20 mL 用蠕动泵以速度 $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 加入 CS 溶液中,以 $1250 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速搅拌,加完 TPP 后继续搅拌 15 min,得 CS 纳米粒(CS-NPs)乳液。将 CS-NPs 乳液冷冻离心($20000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min),沉淀用水洗涤,并用适量水分散,得一级纳米粒子。

2.1.2 二级粒子的制备^[8] 将 2.1.1 项下一级纳米粒子进行喷雾干燥得到二级粒子,雾化压力 $536 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,抽气速率 $21.88 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$,进料速率 $1.25 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进口温度 $60 \text{ }^\circ\text{C}$,喷头直径 1.5 mm。

2.1.3 空白粒子的制备 与载药粒子制备相同,但不加模型药物黄芩苷。

2.2 黄芩苷的含量测定

2.2.1 色谱条件^[9] Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-水-磷酸(47:53:0.2),检测波长 280 nm,柱温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量 10 μL。

2.2.2 线性关系考察 精密称取黄芩苷对照品适量,加甲醇溶解并定容至 10 mL,得 $404.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液。分别精密移取该储备液 2.5, 2.0, 1.25, 1.0, 0.75, 0.5, 0.25 mL 置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀,得系列对照品溶液,经 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔

滤膜滤过,按 2.2.1 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 32\ 188X - 2.80 \times 10^5$ ($r = 0.999\ 6$),线性范围 $10.1 \sim 101.0\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取二级粒子适量,置 10 mL 量瓶中,加入 10% 乙酸水溶液 5 mL,加入甲醇 3 mL 超声溶解,用 10% 乙酸水溶液定容至刻度,经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.4 精密考察 取同一对照品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,计算黄芩苷峰面积的 RSD 0.4%,表明仪器精密良好。

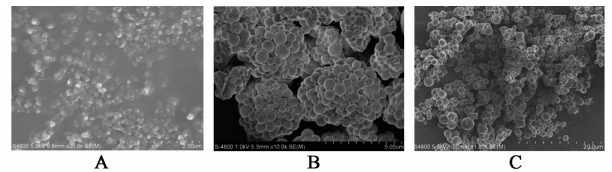
2.2.5 稳定性考察 取同一供试品溶液在 0, 4, 6, 8, 12, 24 h 按 2.2.1 项下条件进样,计算黄芩苷峰面积的 RSD 0.9%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2.6 重复性考察 精密称取同批样品 6 份,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算黄芩苷峰面积的 RSD 0.8%,表明该方法重复性良好。

2.2.7 加样回收率试验 精密称取二级粒子适量,置 10 mL 量瓶中,分别加入 $101.0\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 黄芩苷对照品溶液 1.6, 2.0, 2.4 mL ($n = 3$),按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算平均加样回收率分别为 97.33%, 99.29%, 99.96%, RSD 分别为 1.5%, 1.5%, 1.2%。

2.2.8 载药量和包封率的测定 精密称取二级粒子适量,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,分别按微球中药物质量/微球质量 $\times 100\%$ 和 (投药量 - 未包封的药物)/投药量 $\times 100\%$ 计算载药量及包封率分别为 $(7.82 \pm 0.35)\%$ 和 $(51.21 \pm 2.20)\%$ 。

2.3 扫描电镜观察 取少量喷干前混悬液滴在铝箔(锡纸)上,均匀摊开,自然晾干,剪下一小块铝箔用导电胶固定在样品台上喷金 70 s,利用扫描电子显微镜观察。取喷干后的二级粒子,用导电胶固定在样品台上喷金 70 s 后利用扫描电子显微镜观察。取少许二级粒子于锡纸上,滴少量人工鼻电解质溶液至二级粒子表面,分散复合粒子,自然晾干,剪下一小块锡纸用导电胶固定在样品台上喷金 70 s,扫描电子显微镜观察^[10]。见图 1。结果显示一级纳米粒子成类球形,粒径较均一;二级粒子成类球形,可清晰看到是由一级粒子聚合而成,但是粒径有所增大;二级粒子遇人工鼻电解质溶液分散后释放出二级粒子,与分散前粒子的团聚状态明显不同,释放后的一级粒子比喷干前粒径有所增大。



A. 一级纳米粒子; B. 二级粒子; C. 二级粒子经人工鼻电解质溶液分散

图 1 黄芩苷微球 SEM ($\times 14\ 000$)

Fig. 1 SEM of baicalin microspheres ($\times 14\ 000$)

2.4 粒径分布测定 取适量喷雾干燥后的二级粒子,利用 LS13320 型激光衍射粒度分析仪测定干法粒径平均值 $(6.8 \pm 0.4)\ \mu\text{m}$ 。分别取适量喷雾干燥前混悬液、喷干后二级粒子,使其均匀分散在人工鼻电解质溶液中,采用 Zetasizer Nano 型激光粒度分析仪测定,结果一级粒子平均粒径 $(170.5 \pm 2.3)\ \text{nm}$,多分散系数 (PDI) (0.265 ± 0.034) ,二级粒子遇人工鼻电解质溶液分散后平均粒径 $(510.4 \pm 20.4)\ \text{nm}$, PDI (0.387 ± 0.050) 。

2.5 X 射线衍射 (XRD) 分析 取适量黄芩苷原料药、空白二级粒子、黄芩苷原料药和空白二级粒子的物理混合物、黄芩苷二级粒子,利用 X 射线衍射仪分析黄芩苷在 CS 中的分散状态。分析条件为 $\text{Cu-K}\alpha$ 射线,衍射角度 (2θ) 扫描范围 $5 \sim 60$ 度,扫描速度 $10\ \text{度}/\text{min}$,温度 $20\ \text{℃}$,管压 $40\ \text{kV}$,射线管电流 $100\ \text{mA}$ 。结果显示黄芩苷原料药在 $5 \sim 50$ 度有明显锐利的尖峰,说明其为晶型物质;空白二级粒子衍射曲线无明显锐利尖峰,说明 CS 为无定型物质;物理混合物同时保留了黄芩苷和壳聚糖的峰,但峰强度明显减弱;黄芩苷二级粒子中不见黄芩苷原料药特征峰,说明黄芩苷在二级粒子中改变了原有晶型,推测黄芩苷以无定型状态分散于载体中。

2.6 差示扫描量热 (DSC) 分析 取适量黄芩苷原料药、空白二级粒子、黄芩苷原料药和空白二级粒子的物理混合物、黄芩苷二级粒子依次进行 DSC 分析。分析条件为进样量 $5\ \text{mg}$,扫描范围 $30 \sim 500\ \text{℃}$,升温速度 $10\ \text{℃} \cdot \text{min}^{-1}$,气流速度 $60\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,氮气为保护气。结果显示空白复合粒子在 $300\ \text{℃}$ 附近有特征吸收峰,黄芩苷原料药在 $211.8\ \text{℃}$ 处有一个很尖锐的吸热峰,这与黄芩苷的熔点相接近,物理混合物同时保留了壳聚糖和黄芩苷的吸热峰,但黄芩苷吸热峰明显减弱,且与二级粒子明显不同,推测黄芩苷以非结晶形式分散于载体材料中,黄芩苷二级粒子不同于简单的物理混合物。

2.7 流动能及透气性分析 取适量黄芩苷原料药、黄芩苷原料药和壳聚糖的物理混合物、黄芩苷二级

粒子和 CS, 利用 FT4 型多功能粉末流动性测试仪, 在逆时针下行模式下测定, 结果各样品的比流动能分别为 (8.02 ± 0.30) , (7.56 ± 0.46) , (5.46 ± 0.37) , (7.36 ± 0.31) $\text{mJ} \cdot \text{g}^{-1}$, 说明制备成二级粒子后比流动能的数值明显降低。对各样品施加 0 ~ 15 kPa 的正应力, 并保持空气以 $2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度通过粉末, 测定气压降值以表征各样品的透气性, 结果透气性排序黄芩苷 < 二级粒子 < 物理混合物 < CS, 见图 2。

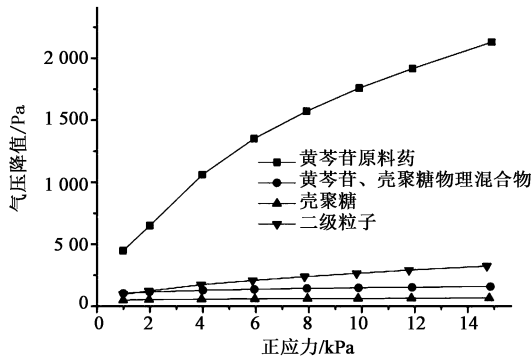


图 2 黄芩苷微球在不同正应力下气压降值
Fig. 2 Values of pressure drop at different normal stress of baicalin microspheres

2.8 体外释放性能研究 精密称取黄芩苷原料药、二级粒子(以黄芩苷计约 5 mg) 分别装入已处理过的透析袋内, 加入人工鼻电解质溶液 5 mL 以模拟人鼻腔内环境, 扎进透析袋后置于 95 mL 人工鼻电解质溶液中, 于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 振荡, 分别于 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 33, 57, 81, 105 h 时取样 1 mL, 同时补加新鲜的同温度释放介质 1 mL, 样品离心 ($12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min, 下同), 计算累积释放率 (Q) 并进行释放动力学模型拟合, 见图 3。结果显示黄芩苷原料药 8 h 基本释放完毕, 释放率达 $(92.12 \pm 1.56)\%$, 而二级粒子 33 h 才释放了 $(78.85 \pm 2.71)\%$, 且 4 h 内突释了 $(51.48 \pm 0.26)\%$, 这主要是纳米粒表层的黄芩苷被释放出来。对释放曲线上段进行模型拟合, 发现原料药释放符合一级模型, 模型方程为 $Q = 90.96(1 - e^{-0.50t})$ ($r = 0.9948$), 二级粒子释放则符合 Riger-Peppas 模型, 模型方程为 $\ln Q = 0.24 \ln t + 3.54$ ($r = 0.9900$)。

2.9 离体透鼻黏膜渗透研究 分离新鲜家兔鼻中隔黏膜, 用生理盐水洗除血迹, 立即使用。采用 TP-6 型智能透皮扩散仪, 有效扩散面积 0.785 cm^2 , 接收池容积 7.5 mL。于接收池内加入磁力搅拌子和人工鼻电解质溶液 7.5 mL。将兔鼻黏膜固定在接收池

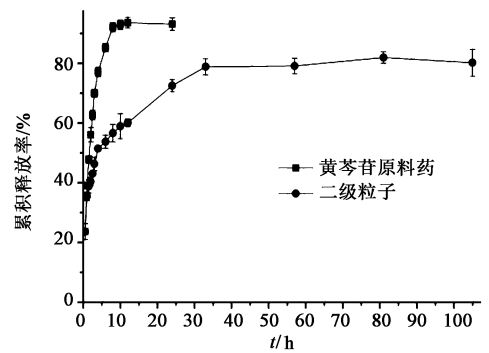


图 3 黄芩苷原料药及黄芩苷微球二级粒子的体外释放曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)
Fig. 3 Release curves of pure drug and second particles of baicalin ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

和供给池之间, 在水浴温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$, $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力搅拌下平衡 20 min, 精密称取黄芩苷原料药和二级粒子(以黄芩苷计约 1.2 mg), 分别用人工鼻电解质溶液 1 mL 混悬后加入供给池鼻黏膜上。研究发现离体的猪鼻黏膜在 8 h 内可保持生理活性^[11], 故设定分别于 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 min 取样 $100 \text{ }\mu\text{L}$, 同时补加等量新鲜的同温度接收液。样品离心后取上清液, 加少量乙酸进行 HPLC 测定, 计算单位面积累积渗透量 (Q_n), 稳态渗透速率 (J_{ss}) 和表观渗透系数 (P_{app})^[11]。

$$Q_n = (C_n V + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

$$J_{ss} = \frac{dQ}{dt} \cdot \frac{1}{A}$$

$$P_{app} = J_{ss} / C_0$$

式中 C_n 为取样时接收液中药物质量浓度, C_i 为第 i 次取样时接收液中药物质量浓度, V 为接收池容积, V_0 为取样体积, A 为有效扩散面积, dQ/dt 为累积渗透量对时间进行回归处理所得直线斜率, C_0 为供给池初始药物质量浓度, 见图 4。黄芩苷原料药的 J_{ss} 和 P_{app} 分别为 $(20.38 \pm 0.43) \times 10^{-2} \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$, $(17.42 \pm 0.37) \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, Q_{7h} 为 $(111.59 \pm 7.69) \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, 二级粒子的 J_{ss} 和 P_{app} 分别为 $(35.53 \pm 1.24) \times 10^{-2} \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$, $(29.61 \pm 1.03) \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$, Q_{7h} 为 $(198.07 \pm 7.07) \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。

3 讨论

针对干粉吸入制剂, 粉体的流动性性质至关重要。传统表征粉体流动性的方法有休止角法, Hausner 指数法, Carr 流动性指数法和剪切法等, FT4 型多功能粉末流动性测试仪可测量许多粉体特性的相关参数, 如比流动能、剪切、壁摩擦角、透气

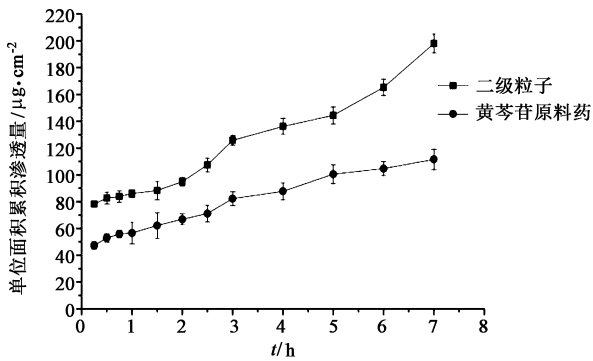


图 4 黄芩苷和黄芩苷微球二级粒子离体兔鼻黏膜累积渗透曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Permeation curves of pure drug and second particles of baicalin through rabbit nasal mucosa ($\bar{x} \pm s, n=3$)

性、压缩性等,有助于全面了解粉体特性^[12]。本文的比流动能和透气性是吸入制剂中比较关键的表征参数。比流动能可以描述粉末在松散堆积状态下的流动性,黄芩苷和壳聚糖比流动能都比较高,推测因其颗粒形态不规则,颗粒间的机械咬合较大导致比流动能的升高,制备成微球后圆整度提高,导致比流动能的降低,流动性提高。透气性用于表征粉末颗粒间的致密程度及孔隙尺度大小,制备成微球后透气性适中,既能降低 CS 的透气性,有利于药物粉末的分散,易使患者产生集中爆发式吸入,从而提高干粉吸入剂的疗效^[13],又能提高黄芩苷的透气性,使粉末具有一定的透气性,以免在加工过程中产生粉尘。

本文制备的微球再分散后粒径偏大,推测原因是喷干前一级粒子粒径较小,表面积较大,喷干时容易聚合形成较大的纳米粒,后期将尝试加入保护剂,以改善喷干时的纳米粒聚集行为。前期研究以聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和聚乳酸(PLA)为载体,采用复乳法制备的纳米粒载药量均较低,推测由内水相的黄芩苷容易迁移至外水相导致;而用离子交联法制备的壳聚糖纳米粒载药量可以大大提高的原因,可能与黄芩苷的羧基和 CS 的氨基发生相互作用有关。经 XRD 衍射与 DSC 分析证实黄芩苷是以无定形或分子态存在载体中。体外释放显示二级粒子 33 h 后累积释放率约 80%,基本没有变化,可能是因为水浴加热时间过长导致 CS 趋于完全固化,使药物释放不完全^[14]。由于大鼠鼻黏膜面积较小,鼻黏膜渗透试验一般选用猪、羊、兔鼻黏膜,但是猪、羊鼻黏膜不同部位的薄厚程度差异会显著影响药物的透过,考虑到实验操作和成本,确定选用兔鼻黏膜。鼻黏膜渗透试验显示在相应时间点二级粒子

的累积渗透量都大于原料药,推测与 CS 能够瞬间打开呼吸黏膜细胞间的紧密连接有关,为进一步进行体内药代动力学及脑靶向性评价提供实验依据。

[参考文献]

- [1] 刘萍,王菊英,李倩,等. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后海马神经元 HSP70 表达的影响[J]. 药学学报, 2006, 41(7): 619-624.
- [2] 许润春. 黄芩苷磷脂复合物经鼻给药脑内递药特性的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [3] Liu Z, Jiang M, Kang T, et al. Lactoferrin-modified PEG-co-PCL nanoparticles for enhanced brain delivery of NAP peptide following intranasal administration [J]. Biomaterials, 2013, 34(15): 3870-3881.
- [4] Rasso G, Soddu E, Cossu M, et al. Solid microparticles based on chitosan or methyl- β -cyclodextrin: a first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate [J]. J Control Release, 2015, doi:10.1016/j.jconrel.2015.01.025.
- [5] 吴瑛,李阳,李凤琴,等. 黄芩苷壳聚糖纳米粒的制备及表征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 15-19.
- [6] Sinha V R, Singla A K, Wadhawan S, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs [J]. Int J Pharm, 2004, 274(1/2): 1-33.
- [7] 车环宇,刘明,朱冰雅,等. 丹参酮 II_A 壳聚糖纳米粒的制备及抗肿瘤活性研究[J]. 中成药, 2015, 37(3): 646-649.
- [8] Tomoda K, Ohkoshi T, Kawai Y, et al. Preparation and properties of inhalable nanocomposite particles; effects of the temperature at a spray-dryer inlet upon the properties of particles [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2008, 61(2): 138-144.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 283.
- [10] Pund S, Rasve G, Borade G. Ex vivo permeation characteristics of venlafaxine through sheep nasal mucosa [J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 48(1/2): 195-201.
- [11] 吴品江,许润春,苏柘僮,等. 黄芩苷脂质体- β -环糊精包合物及磷脂复合物鼻黏膜渗透性及毒性研究[J]. 药学学报, 2009, 44(4): 417-424.
- [12] 吴福玉. 粉体流动特性及其表征方法研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2014.
- [13] Shur J, Harris H, Jones M D, et al. The role of fines in the modification of fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations [J]. Pharm Res, 2008, 25(7): 1931-1940.
- [14] 王晓梅,陈坚,迟娜,等. 雌二醇鼻用壳聚糖纳米粒的制备及体外性质的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(7): 509-514.

[责任编辑 刘德文]