

不同孔径介孔二氧化硅纳米粒的制备及其用于固化西罗莫司自微乳

余越^{1,2}, 陶春¹, 杨海跃^{1,3}, 王天宇^{1,3}, 薛丹萍¹, 田雪梅¹,
张美敬^{1,2}, 房盛楠^{1,2}, 宋洪涛^{1*}

(1. 南京军区福州总医院, 福建 福州 350025; 2. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108;
3. 厦门大学医学院, 福建 厦门 360000)

摘要: 研究制备了不同孔径的介孔二氧化硅纳米粒及西罗莫司自微乳。使用扫描电镜、透射电镜、小角度X-射线衍射、氮气吸附-脱附表征制得的介孔二氧化硅纳米粒, 发现其为有序的纳米孔道结构, 孔径分别为 6.3、8.1 和 10.8 nm, 通过粒径测定仪测得西罗莫司自微乳粒径为 20.6 ± 1.3 nm。通过搅拌法制备载西罗莫司自微乳介孔二氧化硅纳米粒。研究发现, 当西罗莫司自微乳与介孔二氧化硅纳米粒质量比 2 : 1 时为最佳比例, 载药量约为 0.83%, 且固体粉末流动性良好。采用差示扫描量热法表明, 西罗莫司以非晶体或无定形存在于载体材料中, 重分散性良好。孔径大小对于载西罗莫司自微乳介孔二氧化硅纳米粒在 250 mL 水中 2 h 的释放终点并没有显著影响, 但对于最初 40 min 释放结果影响较大。综上, 介孔二氧化硅纳米粒有望成为一种新型的自微乳吸附剂。

关键词: 西罗莫司; 介孔二氧化硅纳米粒; 自微乳给药系统; 固化; 纳米载体; 体外释放度

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 06-0985-07

Preparation of mesoporous silica nanoparticles in different pore size and its use in the solidification of sirolimus loaded self-microemulsifying drug delivery system

YU Yue^{1,2}, TAO Chun¹, YANG Hai-yue^{1,3}, WANG Tian-yu^{1,3}, XUE Dan-ping¹, TIAN Xue-mei¹,
ZHANG Mei-jing^{1,2}, FANG Sheng-nan^{1,2}, SONG Hong-tao^{1*}

(1. Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China; 2. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 3. Medical College, Xiamen University, Xiamen 360000, China)

Abstract: The mesoporous silica nanoparticles (MSN) in different pore size and sirolimus (SRL) loaded self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) were prepared. The results in morphology were collected by scanning electron microscope, transmission electron microscope, small-angle X-ray diffraction, and N₂ adsorption-desorption. The results showed that the prepared MSN has ordered nanochannels with a pore size of 6.3, 8.1, 10.8 nm, respectively. The particle size of SRL-SMEDDS were measured by particle sizing system, which was 20.6 ± 1.3 nm. The stirring method was developed to prepare SRL-SMEDDS-MSN. It was found that the optimal ratio of SRL-SMEDDS to MSN was 2 : 1, while the drug loading rate was near 0.83%, and the flow properties of SRL-SMEDDS-MSN were of good condition. The differential scanning calorimetry results proving a molecular or amorphous dispersed state of SRL in MSN while the suspension experiment has shown great reconstitution properties of SRL-SMEDDS-MSN. There is no significant influence on maximum drug release rate of different pore size of SRL-SMEDDS-MSN in 250 mL water within 2 h, while

收稿日期: 2016-12-19; 修回日期: 2017-02-04.

基金项目: 福建省科技计划重点资助项目 (2013Y0074).

*通讯作者 Tel: 86-591-22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-1198

the results of the first 40 min have an obvious difference. Above all, MSN might provide a new strategy for the solidification of SMEDDS.

Key words: sirolimus; mesoporous silica nanoparticle; self-microemulsifying drug delivery system; solidification; nano-carrier; *in vitro* dissolution rate

西罗莫司 (sirolimus, SRL), 又名雷帕霉素, 是一种新型的免疫抑制剂, 在抗排斥作用和延长移植物存活的能力方面有较强作用, 临床上可用于器官移植抗排斥作用和治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮和牛皮癣等自身免疫性疾病^[1,2]。但由于 SRL 在水中的溶解度较小, 属于 BCS II 类药物, 口服生物利用度只有 14%~31%, 在很大程度上影响了其疗效的发挥。因此改善其溶解度及溶出性能, 是提高生物利用度的关键。

自微乳化给药系统 (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) 是一种提高水难溶性药物溶解度的有效方法^[3,4]。自微乳化给药系统通常由油相、乳化剂和助乳化剂组成, 遇水自发形成粒径小于 300 nm 的纳米乳。市售产品如 Sandimmun Neoral、Norvir 和 Fortovase 都是由自微乳化给药系统构成的。由于自微乳是黏稠的液体, 不易运输、贮存和使用, 且几乎所有的 SMEDDS 制剂均以浓缩液的形式灌封于软胶囊中。软胶囊胶壳处方中含有一定量的水分, 而 SMEDDS 中含有大量表面活性剂, 这些成分在贮存过程中不断夺取胶壳水分, 最终导致胶壳变硬, 影响其崩解和自微乳化效果^[5,6]。因而, 将自微乳固化就显得尤为重要。

介孔二氧化硅纳米粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSN), 由于其较高的孔隙率、良好的生物相容性、可调节的孔径、较大的比表面积及较好的稳定性, 可以通过多种不同的载药方法将难溶性药物通过一定的方式吸附在材料的表面及材料孔道内部, 使药物分子以无定形或非晶体形态存在, 从而在一定程度上有效地提高药物的溶解度或溶出度, 近几年来已逐渐成为药物载体的研究热点^[7-9]。SBA-15 是一种最为常见的 MSN。SBA-15 较一般的 MSN 具有更大的可调节孔径 (5~30 nm) 和更厚的孔壁, 拥有连续的孔道、更强的物理稳定性, 且孔道之间有微孔相连接^[10]。通过查阅相关国内外文献, 发现利用 SBA-15 作为 SMEDDS 的吸附剂的研究还鲜有报道。因此, 本文拟采用搅拌法, 使用 SBA-15 对自微乳进行固化, 并考察不同孔径的 SBA-15 对药物释放的影响。

材料与方法

试剂 西罗莫司对照品 (批号 060425, 含量 99.9%)、西罗莫司原料药 (批号 060702, 含量 99.5%) (福建科瑞药业有限公司); 油酸聚乙二醇甘油酯 (Labrafil M1944CS)、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP) (法国 Gattefosse 公司); 聚氧乙烯-35-蓖麻油 (Cremophor EL, 德国 BASF 公司); 聚环氧乙烷-聚环氧丙烷-聚环氧乙烷三嵌段共聚物 (P123, 美国 Sigma-Aldrich 公司); 硅酸四乙酯 (TEOS, 上海阿拉丁试剂公司); 盐酸、乙腈、甲醇、乙醇 (天津化工有限公司), 所用试剂均为色谱纯。

主要仪器 Agilent 1200 型高效液相色谱仪 (UV 检测器, 美国 Agilent 公司); Nicomp 380 粒径测定仪 (美国 PSS 公司); Nova NanoSEM 230 型扫描电子显微镜 (荷兰飞利浦公司); JEOL 2010 透射电子显微镜 (日本电子株式会社); Rigaku Dmax-3CX 射线粉末衍射仪 (日本 Rigaku 公司); Tristar II 3020 吸附仪 (美国 Micromeritics 公司); TA-Q20 差示扫描量热仪 (美国 TA 公司); 药物溶出度仪 RCZ-6B2 (上海黄海药检仪器有限公司)。

色谱条件 色谱柱: Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm, 美国 Agilent 公司)。流动相: 乙腈-甲醇-水 (45 : 34 : 21), 流速: 1 mL·min⁻¹, 检测波长: 278 nm; 柱温: 50 °C; 进样量: 20 μL。理论塔板数为 1998, 分离度为 2.11。该方法具专属性、灵敏和简便, 可满足 SRL 制剂质量控制的需要。

检测波长的确定 精密称取 SRL 对照品适量, 按紫外分光光度法在 200~400 nm 内进行扫描。

方法专属性考察 称取 SRL 原料药适量, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量至刻度, 摇匀, 精密量取 1.0 mL 至 10 mL 量瓶中加流动相稀释, 摇匀, 即得供试品溶液。同法配制对照品溶液。

线性关系考察 精密称取 SRL 对照品适量, 配制成 2、4、8、12、16 和 20 μg·mL⁻¹ 对照品溶液。0.45 μm 微孔滤膜滤过, 续滤液进样。以浓度 (C, μg·mL⁻¹) 为横坐标, 峰面积 (A) 为纵坐标, 进行回归方程。

方法精密度考察 称取 SRL 适量, 分别配制质

量浓度为 8、10 和 12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液, 每个浓度连续进样 5 次, 得日内精密度; 再连续 5 日进样测定, 得日间精密度。

西罗莫司自微乳 (SRL-SMEDDS) 的制备与表征 SRL-SMEDDS 的制备基于前期课题组的处方及实验步骤^[11], 并进行了少许改动, 具体操作如下: 精密称取 SRL 粉末 1 g, 加入助乳化剂 Transcutol HP 19 g 中, 不断搅拌直至溶解, 再加入油相 Labrafil M1944CS 22 g 及乳化剂 Cremophor EL 38 g, 不断搅拌至淡黄色澄清溶液, 即得 SRL-SMEDDS。

取 SRL-SMEDDS 0.5 mL 加入 50 mL 超纯水中, 室温下以 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度搅拌。将完全形成自微乳的时间记作自微乳化时间, 并使用 Nicomp 380 粒径测定仪测定其粒径及多分散指数 (polydispersity index, PDI)。

不同孔径大小的 SBA-15 的制备与表征 SBA-15 的合成采用 Zhao 等^[10]的方法: 首先称取 P123 (2.0 g) 溶于 15 g 超纯水及 60 g 的 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 中。搅拌均匀后, 将反应体系加热至 35 $^{\circ}\text{C}$, 并加入 TEOS 4.25 g, 随后搅拌 20 h。反应结束后在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下晶化 48 h。待样品冷却至室温后, 过滤、洗涤, 45 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 12 h。再将新合成的样品置于马弗炉中, 550 $^{\circ}\text{C}$ 煅烧 8 h, 即得孔径为 6.3 nm 的 SBA-15, 命名为 SBA-15 (6.3); 调节反应温度为 35 $^{\circ}\text{C}$ 反应 20 h, 随后升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 晶化 48 h, 反应步骤及其他反应条件相同, 得孔径为 8.1 nm 的 SBA-15, 命名为 SBA-15 (8.1); 调节反应温度为 40 $^{\circ}\text{C}$ 反应 24 h, 随后升温至 120 $^{\circ}\text{C}$ 晶化 24 h, 反应步骤及其他反应条件相同, 得孔径为 10.8 nm 的 SBA-15, 命名为 SBA-15 (10.8)。制备流程图如图 1 所示。

扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 和透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 分别使用 Nova NanoSEM 230 型扫描电镜及 JEOL 2010 型透射电镜拍摄; 小角度 X-射线衍射 (small angle X-ray diffraction, SAXD) 测定使用 Rigaku Dmax-3CX 射线粉末衍射仪测定; 氮气吸附-脱附等温曲线采用 Tristar II 3020 吸附仪在 77 K 条件下测得, 采用 BET 法方法计算样品的比表面积, 采用 BJH 模型计算孔容和孔径。

载西罗莫司自微乳 SBA-15 (SRL-SMEDDS-SBA-15) 的制备与表征 采用搅拌法: 称取 SBA-15 (1 g), 将不同比例的 SRL-SMEDDS 逐滴加入其中, 边加边搅拌。待加入完毕后, 于干燥器中放置过夜, 确保吸附完全, 即得 SRL-SMEDDS-SBA-15。

将一定量的 SRL-SMEDDS-SBA-15 分散于 0.4%

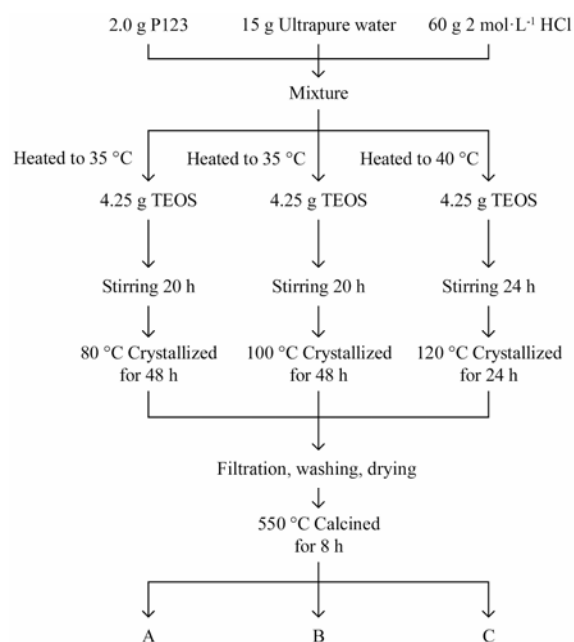


Figure 1 Preparation of different pore size of mesoporous silica nanoparticles (SBA-15). A: SBA-15 (6.3); B: SBA-15 (8.1); C: SBA-15 (10.8)

SDS 中, 持续超声 30 min, 所得溶液于 10 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, 过 0.22 μm 微孔滤膜后, 按上述“色谱条件”进样分析, 计算 SRL-SMEDDS-SBA-15 载药量。

载药量 = (载药纳米粒中 SRL 的质量 / 载药纳米粒的质量) \times 100%

通过测定 SBA-15 与 SRL-SMEDDS-SBA-15 的休止角 (angle of repose)、压缩度 (compressibility index) 及豪斯纳比 (Hausner ratio), 考察粉末的流动性。使用差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC), 对 SRL、SBA-15、物理混合物及 SRL-SMEDDS-SBA-15 进行表征。

重分散实验 称取含有 0.75 g SRL-SMEDDS 的 SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3)、SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1) 和 SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8), 分别加到 50 mL 超纯水中, 于 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度搅拌。待溶液基本均匀时, 于干燥器中室温放置 24 h, 上清液使用 Nicomp 380 粒径测定仪测定粒径。

体外释放度的测定 SRL-SMEDDS-SBA-15 的体外溶出方法采用 2015 年中国药典 (第四部) 小杯法。称取 SRL 原料药 1 mg 及含 1 mg SRL 的市售片剂雷帕鸣以 SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3)、SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1) 和 SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8) 填充胶囊, 以 250 mL 水为溶出介质, 反应条件为 37 $^{\circ}\text{C}$, 75 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。于 5、10、15、20、30、45、60、90 和 120

min 取样 1 mL, 并补充等量释放介质。样品经 $10\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后过 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 使用上述“色谱条件”进样分析。SRL-SMEDDS-SBA-15 的制备及溶出机制见图 2。

结果

1 方法学考察

1.1 检测波长的确定 SRL 在 278 nm 处有最大紫外吸收, 结果如图 3。因此, 选择 278 nm 作为检测波长。

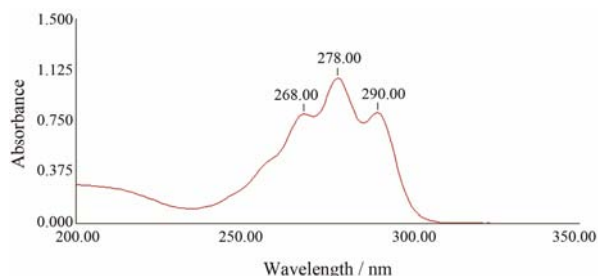


Figure 3 The ultraviolet spectrum of SRL

1.2 方法专属性考察 所得色谱图见图 4。结果表明, 空白溶剂对 SRL 的测定无干扰, 方法专属性较好。

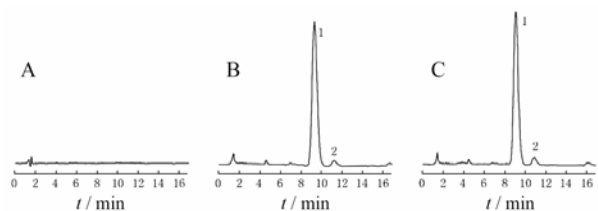


Figure 4 High performance liquid chromatogram of SRL. A: Blank; B: Standard; C: Sample; 1: SRL; 2: SRL isomer

1.3 线性关系考察 在本色谱条件下, SRL 在 $2\sim 20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内峰面积与测定浓度线性关系良好。回归方程为:

$$A = 57.683 C + 31.093 \quad (r = 0.9996)$$

1.4 方法精密度考察 低、中、高浓度的日内精密

度分别为 0.70%、0.55%、0.47%, 低、中、高浓度的日间精密度分别为 0.65%、0.55%、0.36%, 所有值均小于 2%, 说明精密度良好。

2 SRL-SMEDDS 的表征

空白自微乳及载 SRL 自微乳的粒径及 PDI 见表 1。药物的加入对自微乳化效果影响不大, 甚至在一定程度上更有利于自微乳的形成。

Table 1 The particle sizing distribution and polydispersity index (PDI) of SMEDDS and SRL-SMEDDS. $n=3$, $\bar{x}\pm s$

Sample	Particle size/nm	PDI
SMEDDS	21.4 ± 1.8	0.173 ± 0.02
SRL-SMEDDS	20.6 ± 1.3	0.042 ± 0.05

3 不同孔径的 SBA-15 的表征

制备的 SBA-15 的扫描电镜及透射电镜如图 5 所示。从扫描电镜和透射电镜中可以看到 SBA-15 均呈柱状, 且内部孔道为有序结构。从图 6 中可见, 100、110、200 的 3 个峰再次说明 SBA-15 为有序介孔孔道结构。在图 7 中, SBA-15 (6.3)、SBA-15 (8.1) 和 SBA-15 (10.8) 均呈现 IV 型等温线和 H1 型迟滞回线。由国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 提出, IV 型等温线和 H1 型迟滞回线由介孔材料产生。因此, 可以进一步佐证所制备的材料为介孔材料。通过氮气吸附脱附实验测得 SBA-15 (6.3)、SBA-15 (8.1) 和 SBA-15 (10.8) 的比表面积分别为 578.5 、 410.2 和 $554.6\ \text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 孔径分别为 6.3、8.1 和 10.8 nm。

4 SRL-SMEDDS-SBA-15 的表征

按 $m(\text{SRL-SMEDDS}) : m(\text{SBA-15}) = 1 : 1$ 、 $2 : 1$ 、 $3 : 1$ 比例制备 SRL-SMEDDS-SBA-15, 并测其载药量, 结果见表 2。孔径大小对载药量几乎没有影响。随着 SRL-SMEDDS 的增加, 载药量逐渐增加。

粉末的流动性结果如表 3 所示。当比例增至 $3 : 1$ 时, SRL-SMEDDS-SBA-15 外观上已经过于黏稠, 流动性差, 因此未进行流动性考察; 当比例为 $1 : 1$ 及

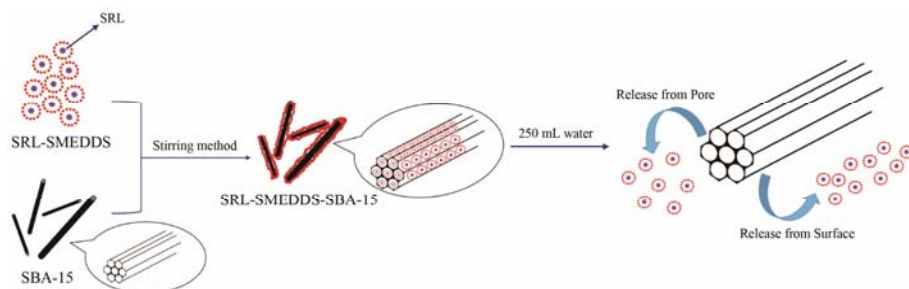


Figure 2 Mechanism of the preparation and release of SRL-SMEDDS-SBA-15. SRL: Sirolimus; SMEDDS: Self-microemulsifying drug delivery system

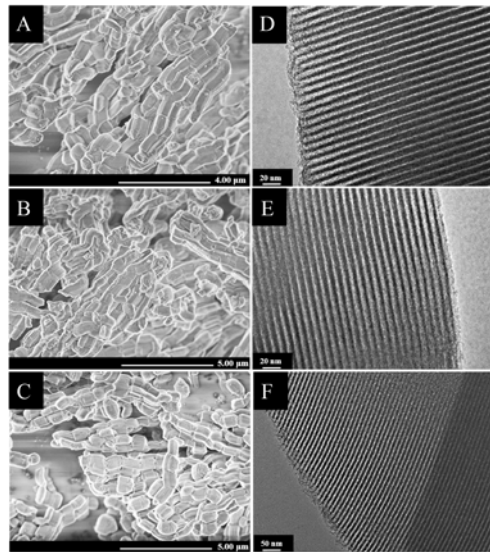


Figure 5 Scanning electron microscope (SEM) of SBA-15 (6.3) (A), SBA-15 (8.1) (B), SBA-15 (10.8) (C) and transmission electron microscope (TEM) of SBA-15 (6.3) (D), SBA-15 (8.1) (E), SBA-15 (10.8) (F)

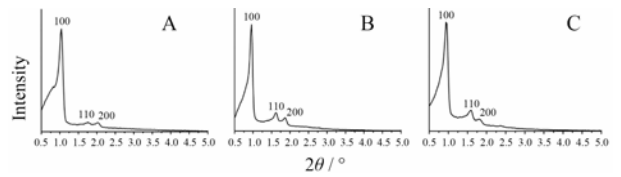


Figure 6 Small angle X-ray diffraction (SAXD) of SBA-15 (6.3) (A), SBA-15 (8.1) (B), SBA-15 (10.8) (C)

2 : 1 时, SRL-SMEDDS-SBA-15 与 SBA-15 的流动性数据差异不大, 且休止角均小于 40° , 压缩度小于 20%, 豪斯纳比小于 1.25, 说明 SRL-SMEDDS-SBA-15 粉末流动性良好。故将最终比例确定为 2 : 1, 用于后续实验。

SRL、SBA-15、物理混合物及 SRL-SMEDDS-SBA-15 的 DSC 结果如图 8 所示。从图中可知, SRL 在 190°C 和 210°C 有两个特征衍射峰, 在物理混合物中依然清晰可见。但在 SRL-SMEDDS-SBA-15 中 SRL 的特征衍射峰消失, 表明 SRL 以无定形装载在

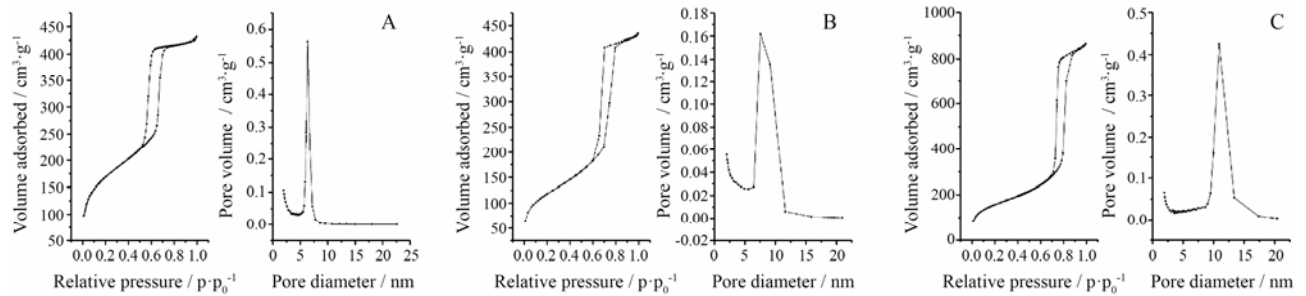


Figure 7 N_2 Adsorption-desorption isotherm and pore size distribution of SBA-15 (6.3) (A), SBA-15 (8.1) (B), SBA-15 (10.8) (C)

Table 2 Drug loading rate of SRL-SMEDDS-SBA-15 with different ratio of SRL-SMEDDS to SBA-15. $n=3$, $\bar{x} \pm s$

M (SRL-SMEDDS) : m (SBA-15)	Drug loading rate/%		
	SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3)	SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1)	SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8)
1 : 1	0.62 ± 0.15	0.60 ± 0.17	0.58 ± 0.16
2 : 1	0.83 ± 0.08	0.84 ± 0.06	0.83 ± 0.06
3 : 1	0.93 ± 0.09	0.94 ± 0.10	0.93 ± 0.12

Table 3 Flow properties of SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3), SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1), SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8)

Sample	Ratio	Angle of repose/ $^\circ$	Compressibility index/%	Hausner ratio
m (SRL-SMEDDS) : m (SBA-15) (6.3)	0	30.17	14.19	1.17
	1 : 1	30.35	14.54	1.17
	2 : 1	31.89	14.93	1.18
	3 : 1	—	—	—
	m (SRL-SMEDDS) : m (SBA-15) (8.1)	0	29.82	14.04
m (SRL-SMEDDS) : m (SBA-15) (8.1)	1 : 1	30.27	14.52	1.17
	2 : 1	30.88	15.07	1.17
	3 : 1	—	—	—
m (SRL-SMEDDS) : m (SBA-15) (10.8)	0	29.09	13.24	1.16
	1 : 1	29.35	13.75	1.16
	2 : 1	30.98	14.18	1.17
	3 : 1	—	—	—

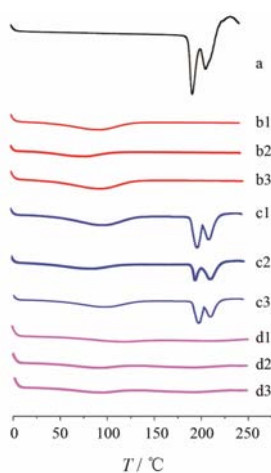


Figure 8 DSC of SRL-SMEDDS-SBA-15. a: SRL; b1, b2, b3: SBA-15 (6.3), SBA-15 (8.1), SBA-15 (10.8); c1, c2, c3: physical mixture of SRL and SBA-15 (6.3), physical mixture of SRL and SBA-15 (8.1), physical mixture of SRL and SBA-15 (10.8); d1, d2, d3: SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3), SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1), SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8)

载体材料中。

5 重分散实验

使用 SBA-15 固化后的 SRL-SMEDDS 在粒径上较 SRL-SMEDDS 并无太大改变, 见表 4。结果表明, 使用 SBA-15 对 SRL-SMEDDS 进行吸附及释放, 此过程并未对 SRL-SMEDDS 的粒径造成很大影响。

Table 4 Particle sizing distribution of SRL-SMEDDS-SBA-15. $n=3$, $\bar{x} \pm s$

Sample	Particle size/nm
SRL-SMEDDS	20.6 ± 1.3
SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3)	20.9 ± 1.8
SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1)	20.7 ± 1.5
SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8)	20.5 ± 1.6

6 体外溶出度研究

SRL 粉末在 2 h 内基本无释放; 市售片剂雷帕鸣释放度只达 25% 左右; SRL-SMEDDS 释放最快, 在 30 min 时释放达到 95% 以上, 并且其体外释放终点接近 100%。从 SRL-SMEDDS-SBA-15 (6.3), SRL-SMEDDS-SBA-15 (8.1) 和 SRL-SMEDDS-SBA-15 (10.8) 三者的体外溶出度数据可见, 孔径大小对于释放终点无显著影响, 但对 1 h 内的体外释放有较大影响。孔径越大, 突释现象越明显。结果见图 9。

讨论

研究选用 HPLC 法对 SRL 体外含量进行测定, 该方法专属性好、灵敏和简便, 可满足 SRL 质量控制

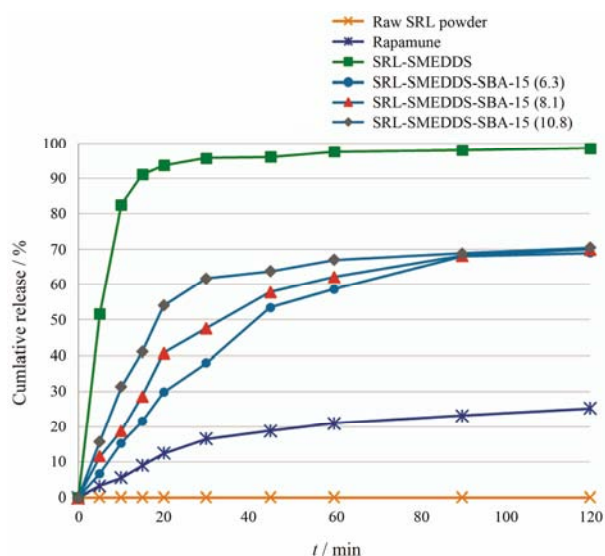


Figure 9 Cumulative release rate of different formulation of SRL

的需要。在成功制备 SRL-SMEDDS 后, SRL 在水中的溶解度有了极大的提高^[11]。自微乳因其具有不易贮存运输、较为黏稠等特点, 选择适宜的物质对其进行固化就显得尤为必要。在制备了 3 种不同孔径大小的 SBA-15 后, 通过 SEM、TEM、SAXD 和 BET 对其进行表征, 发现所制备的 3 种不同孔径的 SBA-15 各项表征结果良好, 与现有文献报道相一致^[12]。使用搅拌法制备了 SRL-SMEDDS-SBA-15, 并考察了 SRL-SMEDDS 与 SBA-15 比例分别为 1:1、2:1 和 3:1 时对 SRL-SMEDDS-SBA-15 外观及粉体学性质的影响。当 SRL-SMEDDS 与 SBA-15 比例为 2:1 时, 采用 SBA-15 (6.3), SBA-15 (8.1) 和 SBA-15 (10.8) 所制备 SRL-SMEDDS-SBA-15 在外观上不黏连, 流动性较好。通过重分散实验, 发现固化过程对液态自微乳及 SBA-15 粒径影响不大, 重分散结果良好。载药量实验表明, 使用 3 种不同孔径 SBA-15 吸附的 SRL-SMEDDS 载药量与孔径大小无关, 且与理论值差异不大。

SRL-SMEDDS-SBA-15 的体外溶出结果表明, 在水中 2 h 时三者释放终点无显著差异, 但在释放开始后 1 h 三者溶出度有较大差异。SBA-15 (6.3)、SBA-15 (8.1) 和 SBA-15 (10.8) 三者的孔径不同, 在一定程度上也造成了比表面积的不同。一般来说, 比表面积的大小会影响吸附在外表面的 SRL-SMEDDS 的量^[13]及 SRL 的释放。但从体外溶出实验结果可以发现, 孔径越大突释现象越明显, 因此孔径是影响突释的主要因素。造成此现象的原因可能是因为 SBA-15 孔径内表面相对外表面吸附了更多的 SRL-SMEDDS, 导致

孔径大小在一定程度上成为控制体外溶出的主要因素。最终的累积释放度只达到 70% 左右, 可能是由于 SBA-15 的孔道很深, 且其纳米级别的孔径很小, 导致有一定量的自微乳残留在孔道深处接触不到释放介质, 在一定程度上降低了 SRL 体外溶出释放终点。有文献^[14-16]报道, 可将介孔二氧化硅纳米粒制成片剂, 也有良好的释药效果。因此, 后续研究可能会基于此固体自微乳粉末进行剂型方面的考察。

综上所述, 通过搅拌法成功使用不同孔径的 SBA-15 对 SRL-SMEDDS 进行固化, 制得的 3 种不同 SRL-SMEDDS-SB1-15 的粉体学性质与重分散效果良好, 在水中的 2 h 体外溶出度与 SRL 粉末及市售片剂相比有明显提高。该制备方法操作简便, 可行性高, 为后续液态自微乳制剂的固化研究提供新的思路和方法。

References

- [1] Chatel MA, Larkin DFB. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150: 179–184.
- [2] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111: 2326–2329.
- [3] Lü FQ, Li H, Xu W, et al. Preparation of self-microemulsion drug delivery system of the mixture of paeonol and borneol based on Xingbi Fang [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 1602–1610.
- [4] Chen HX, Xu XG, Yan XS. Plasma concentration and pharmacokinetics of ursolic acid carried in self-microemulsifying drug delivery system in rats studied by UPLC-MS/MS [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 938–941.
- [5] Franceschinis E, Voinovich D, Grassi M, et al. Self-emulsifying pellets prepared by wet granulation in high-shear mixer: influence of formulation variables and preliminary study on the *in vitro* absorption [J]. *Int J Pharm*, 2005, 291: 87–97.
- [6] Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72: 539–545.
- [7] Quan GL, Chen B, Wang ZH, et al. Improving the dissolution rate of poorly water-soluble resveratrol by the ordered mesoporous silica [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 239–243.
- [8] Slowing II, Trewyn BG, Giri S, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications [J]. *Adv Funct Mater*, 2007, 17: 1225–1236.
- [9] Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, et al. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60: 1278–1288.
- [10] Zhao D, Feng J, Huo Q, et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores [J]. *Science*, 1998, 279: 548–552.
- [11] Liu ZH, Hu XW, Tao C, et al. Studies on sirolimus self-microemulsifying drug delivery system and its solidification [J]. *J Pharm Pract (药实践杂志)*, 2016, 34: 142–147.
- [12] Sevimli F, Yilmaz A. Surface functionalization of SBA-15 particles for amoxicillin delivery [J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2012, 158: 281–291.
- [13] Kallakunta VR, Bandari S, Jukanti R, et al. Oral self-emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation [J]. *Powder Technol*, 2012, 221: 375–382.
- [14] Wu QL, Quan GL, Hong Y, et al. Preparation and release behaviour of mesoporous silica/ethylcellulose sustained-release mini-matrix [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 492–499.
- [15] Li CX, Tu JS, Zhang PH, et al. Preparation and dissolution characteristics of mesoporous silica-based risperidone sustained-release tablets [J]. *Chin J New Drug (中国新药杂志)*, 2015, 24: 79–84.
- [16] Li H, Gu J, Shah LA, et al. Bone cement based on vancomycin loaded mesoporous silica nanoparticle and calcium sulfate composites [J]. *Mater Sci Eng C Mater*, 2015, 49: 210–216.