

# 西罗莫司自微乳缓释片的制备与体外溶出研究

陶 春<sup>①</sup>, 陈菊明<sup>①②</sup>, 黄爱文<sup>①</sup>, 林 兵<sup>①</sup>, 王天宇<sup>①③</sup>, 余 越<sup>①②</sup>, 房盛楠<sup>①②</sup>,  
霍涛涛<sup>①②</sup>, 王佳琳<sup>①②</sup>, 宋洪涛<sup>①</sup>

**[摘要]** 目的 制备并评价西罗莫司的自微乳缓释片。方法 利用微晶纤维素吸附西罗莫司自微乳, 再与羟丙甲纤维素混合压制缓释片; 考察羟丙甲纤维素的型号和用量, 以及缓释片的硬度对西罗莫司溶出的影响。结果 随羟丙甲纤维素黏度的增大, 西罗莫司的溶出逐渐减缓。分别制备羟丙甲纤维素 K100lv 和 K4M 的缓释片, 均呈现随羟丙甲纤维素用量增大, 西罗莫司溶出减缓的趋势, 且在采用 15% 羟丙甲纤维素 K100lv 或 10% 羟丙甲纤维素 K4M 时溶出曲线相对较佳, 但重现性差。调整缓释片的硬度为 120 N 时, 西罗莫司溶出符合  $Q_2 < 30\%$ ,  $45\% < Q_6 < 65\%$ ,  $Q_{12} > 90\%$ , 且 3 批样品溶出曲线的  $f_2$  为 67、61、72, 均大于 50, 重复性良好, 相比微晶纤维素片和市售纳米结晶片, 可缓释 12 h。结论 优选的西罗莫司自微乳缓释片具有良好的缓释性能。

**[关键词]** 西罗莫司; 自微乳缓释片; 溶出

**[中图分类号]** R943

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1008-9926(2017)4-0302-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1008-9926.2017.04.002

## Preparation and *in vitro* Dissolution of Sirolimus Self-microemulsifying Sustained-release Tablets

TAO Chun<sup>①</sup>, CHEN Ju-ming<sup>①②</sup>, HUANG Ai-wen<sup>①</sup>, LIN Bing<sup>①</sup>, WANG Tian-yu<sup>①③</sup>, YU Yue<sup>①②</sup>,  
FANG Sheng-nan<sup>①②</sup>, HUO Tao-tao<sup>①②</sup>, WANG Jia-lin<sup>①②</sup>, SONG Hong-tao<sup>①</sup>

<sup>①</sup>Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, PLA,

Fuzhou 350025, China; <sup>②</sup>College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China;

<sup>③</sup>Medical College, Xiamen University, Xiamen 360000, China

**[Abstract]** **Objective** To prepare sirolimus(SRL) self-microemulsifying tablets with sustained release behavior. **Methods** MCC was used to absorb the SRL self-microemulsifying delivery system, which was then mixed with HPMC to prepare the tablets. The type and percentage of HPMC, and the hardness of the tablets were investigated and optimized. **Results** With the increase of the viscosity of HPMC, the release of SRL was decreased. Tablets with HPMC K100lv and K4M were prepared respectively. The release of SRL was reduced with the increase of the percentage of HPMC K100lv or K4M. 15% HPMC K100lv or 10% HPMC K4M led to favorable dissolution of SRL, but the reproducibility became poor. When the hardness of the tablets was optimized to be 120 N, the dissolution conformed to  $Q_2 < 30\%$ ,  $45\% < Q_6 < 65\%$ ,  $Q_{12} > 90\%$ . Moreover, the release curves of three batches of samples had  $f_2$  values of 67, 61 and 72, indicating that the reproducibility was good. Compared to the MCC tablets and commercial tablets, the optimized tablets had a sustained release of 12 h. **Conclusion** The optimal SRL self-microemulsifying tablets possess favorable sustained-release property.

**[Key words]** sirolimus; self-microemulsifying; sustained-release tablets; dissolution

基金项目: 福建省自然科学基金项目, No.2010J01218

作者简介: 陶 春, 博士, 主管药师。研究方向: 药物新剂型与制剂新技术。Tel: (0591)22859169; E-mail: pleciestao@163.com

作者单位: ① 350025 福建福州, 南京军区福州总医院药学科;  
② 350108 福建福州, 福建医科大学药学院; ③ 360000 福建厦门, 厦门大学医学院

通讯作者: 宋洪涛, Tel: (0591)22859459; E-mail: sohoto@vip.163.com

西罗莫司(sirolimus, SRL), 又称雷帕霉素, 在临床上主要用于器官移植抗免疫排斥和红斑狼疮等自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。SRL 治疗窗窄, 与环孢素联合应用于器官移植后的抗免疫排斥时, SRL 的治疗浓度为 4~12 ng·ml<sup>-1</sup>, 极易发生高脂血症和贫血等不良反应<sup>[2-4]</sup>, 因而 SRL 是临床上血药浓度监测的重要项目之一。

利用缓控释给药系统,使 SRL 的血药浓度稳定在治疗窗范围内,不仅有利于维持治疗效果,而且可有效减轻毒副作用。但是,目前 SRL 的市售制剂,如西罗莫司片和胶囊均不具备缓控释的性能。有研究制备了 SRL 缓释微球,但释放过于缓慢,12 h 累积释放小于 10%<sup>[5]</sup>。羟丙甲纤维素(HPMC)是制备缓释片和缓释微丸的常用辅料,遇水呈凝胶状,在表面形成一层屏障,阻滞药物释放,常用于调节药物的缓释行为<sup>[6-8]</sup>。在前期研究中,已成功采用自微乳技术提高了 SRL 的溶解度<sup>[9]</sup>,本文拟在此基础上,利用 HPMC 制备 SRL 凝胶骨架缓释片,得到良好的溶出行为。

## 1 材料

**1.1 仪器** Agilent1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); YPD-200C 型压片机(上海黄海药检仪器有限公司); Starter 2C 型 pH 计[奥豪斯仪器(上海)有限公司]; RCZ-6BZ 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

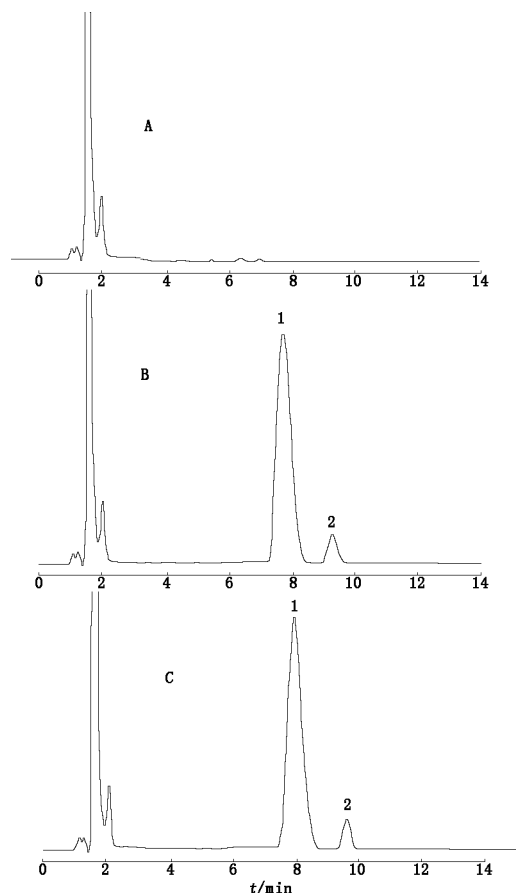
**1.2 试药** SRL 原料药(含量:99.5%,福建科瑞药业有限公司,批号:100702); SRL 对照品(含量:99.9%,福建科瑞药业有限公司,批号:110203); 二乙二醇单乙基醚(Transcutol P,法国佳法赛公司); 聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor EL,北京凤礼精求商贸有限责任公司); 油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M1944CS,法国佳法赛公司); 十二烷基硫酸钠(SDS,诸暨丰盈化工有限公司); 微晶纤维素(MCC,上海昌为有限公司); HPMC(K100M、K15M、K4M、K100lv,上海卡乐康包衣技术有限公司); SRL 纳米结晶片(美国惠氏公司,批号:F57365); 乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法和结果

**2.1 SRL 体外分析方法的建立** 采用高效液相色谱仪,色谱柱为 Eclipse XDB-C<sub>18</sub> (150 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相:乙腈-甲醇-水(21:45:34),流速:1 ml·min<sup>-1</sup>,检测波长:278 nm,柱温:50 °C,进样量:20 μl。

专属性考察见图 1, SRL 出峰时间为 7.72 min, SRL 的对应异构体与辅料对 SRL 无干扰。

配制系列浓度的 SRL 对照品溶液(2、4、8、12、16、20 μg·ml<sup>-1</sup>),进样检测并计算峰面积值,以浓度(X, μg·ml<sup>-1</sup>)为横坐标,以峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程:



A: 空白辅料; B: 对照品溶液; C: 供试品溶液;  
1: 西罗莫司; 2: 西罗莫司对映异构体  
图 1 SRL 自微乳缓释片 HPLC 图

$$Y = 57.225X + 2.438, r = 0.9999$$

表明 SRL 在 2~20 μg·ml<sup>-1</sup> 浓度范围内线性关系良好。日内、日间精密度 RSD 值均小于 2%, 低、中、高浓度的平均回收率依次为 97.33%、100.17%、101.43%, 相应的 RSD 值依次为 1.19%、0.29%、0.59%, 表明精密度和回收率符合要求。

### 2.2 SRL 自微乳缓释片的制备及含量测定方法

将 0.10 g SRL 加入 1.92 g 二乙二醇单乙基醚中, 超声至完全溶解后, 依次加入 0.016 g 柠檬酸、2.24 g 油酸聚乙二醇甘油酯和 3.84 g 聚氧乙烯-35-蓖麻油, 搅拌混匀至澄清, 室温下静置备用。取一定量的自微乳至 10 ml 量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按 2.1 项下方法检测, 测定自微乳中 SRL 的含量。

以 MCC 为自微乳的吸附剂, 两者以 2:1 的比例混合过夜后, 再与 HPMC 和填充剂 MCC 通过等量递加经研磨混匀, 再用压片机以粉末直接压片法制备圆形缓释片, 硬度 60 N, 片重 560 mg, 每片约含 1 mg 的 SRL。取 SRL 自微乳缓释片置研钵中,

研磨粉碎,取研碎后粉末适量,精密称定,置 100 ml 量瓶中,加流动相适量,超声 5 min 溶解,加流动相稀释至刻度,摇匀,用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,取续滤液按 2.1 项下方法检测,测定缓释片中 SRL 的含量。

**2.3 SRL 稳定性研究** 精密量取浓度为 100  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  的 SRL 对照品甲醇溶液 30  $\mu\text{l}$  至 10 ml 量瓶中,分别用甲醇、乙腈、0.4% SDS 水溶液、蒸馏水、pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5、pH 6.8、pH 7.2 磷酸盐缓冲液稀释至刻度,分别于第 0、2、4、8、12、24 和 48 h 按照 2.1 项下方法进样分析,测定不同样品中 SRL 含量,0 h 的含量计为 100%,记录含量随时间的变化,考察室温条件下 SRL 在不同溶液中的稳定性,结果见图 2。SRL 在不同介质中的稳定性顺序为甲醇 $\approx$ 乙腈 $>$ 0.4% SDS 水 $>$ pH 4.5 $>$ 水 $>$ pH 6.8 $>$ pH 7.2 $>$ pH 1.0。SRL 在甲醇和乙腈中稳定性良好,在酸性和中性条件下均不稳定,尤其是在 pH 1.0 盐酸溶液中,SRL 含量迅速降低,2 h 只余 0.47% 的 SRL。在水中,12 h SRL 的含量为 82.64%,而在 0.4% SDS 水溶液中,12 h SRL 的含量为 94.07%。

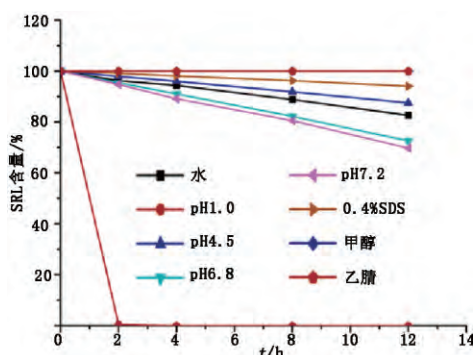


图 2 介质对 SRL 稳定性影响

**2.4 体外溶出试验** 根据《中国药典》2015 年版四部通则 0931<sup>[10]</sup> 要求,取自微乳缓释片 6 片,利用小杯法考察体外溶出度。以 250 ml 0.4% SDS 溶液作为溶出介质,转速为 100  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  进行试验,在 2、4、6、8、10、12 h 分别取溶液 5 ml,并即时补充等量等温空白介质溶液,样品溶液用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,取续滤液,按 2.1 项下色谱条件测定,计算后利用相似因子  $f_2$  比较溶出曲线的相似性,计算公式为:

$$f_2 = 50 \times \lg \{ [1 + (1/n) \sum (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$R_t$  和  $T_t$  分别为各时间点的累积释放百分率, $n$  为取样时间点的数目。当  $f_2$  处于 50~100 时,即可认为两条溶出曲线相似。为防止药物的突释和释放不完全,溶出曲线以  $Q_2 < 30\%$ ,  $45\% < Q_6 < 65\%$ ,  $Q_{12} > 90\%$  为目标( $Q_n$  即时间为  $n$  时的累积释

放率)。

## 2.5 自微乳缓释片的优化

**2.5.1 HPMC 型号 固定 SRL 自微乳用量和固体载体总量不变,以不同型号的 HPMC 为凝胶骨架材料,MCC 为填充剂,固定 HPMC 用量为载体总量的 15%,考察型号为 K100M、K15M、K4M、K100lv 所得缓释片的体外溶出行为。**

4 种型号 HPMC 的黏度顺序为 K100M $>$ K15M $>$ K4M $>$ K100lv, K100M 的黏度最大,所制得的缓释片药物溶出不完全,如图 3 所示,12 h 累积释放 ( $55.99 \pm 8.46$ )%。随着 HPMC 黏度的减小,溶出速率趋于加快,释放也更加完全,HPMC K4M 和 K100lv 对应的缓释片在 12 h 的释放均可达到 80% 以上,分别为 ( $87.34 \pm 9.78$ )% 和 ( $95.69 \pm 2.58$ )%。

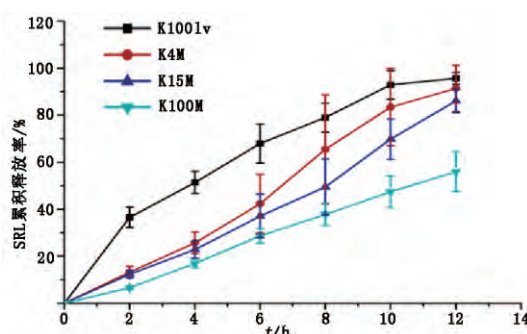
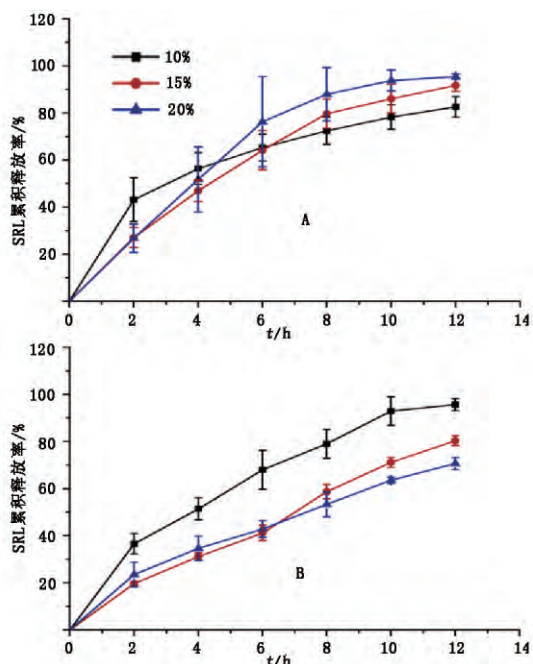


图 3 4 种型号 HPMC 对 SRL 溶出的影响

**2.5.2 HPMC K100lv 用量** 在 2.4 项基础上,调整 HPMC K100lv 的用量为载体总量的 10%、15% 和 20% 制备缓释片,并进行溶出试验,其他条件不变。见图 4A,12 h 缓释片均有较高的累积释放,达到 80% 以上,但 10% HPMC K100lv 导致缓释片的中后期释放变快,6 h 释放 ( $76.27 \pm 19.16$ )%。而 20% HPMC K100lv 出现突释现象,2 h 的 SRL 释放率为 ( $43.18 \pm 9.27$ )%,随后释放减缓。因此,选择 15% 的 HPMC K100lv,并制备 3 批缓释骨架片,对其重复性进行考察,见图 4B,计算结果:释放曲线间的  $f_2$  值为 34、32、61,即重复性较差。

**2.5.3 HPMC K4M 用量** 调整 HPMC K4M 的用量为载体总量的 10%、12%、15% 和 18% 制备缓释片,并进行溶出试验,其他条件不变。随 HPMC K4M 的增加,SRL 释放呈减缓趋势。采用 12%、15% 或 18% 的 HPMC K4M 时,缓释片 2 h 的释放过少,分别为 ( $18.11 \pm 4.46$ )%、( $10.26 \pm 0.44$ )% 和 ( $10.49 \pm 1.76$ )%,且 18% 的 HPMC K4M 导致释放不完全,12 h 仅释放了 ( $56.18 \pm 1.29$ )%。另外,15%

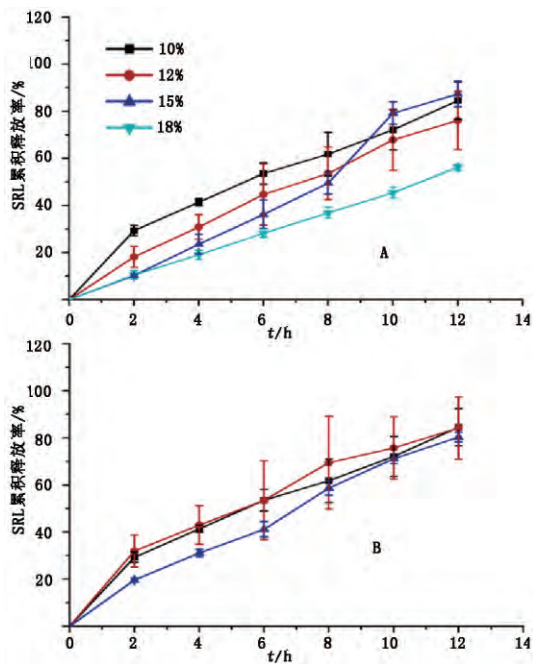


A: HPMC K100lv 不同用量;

B: 15% HPMC K100lv 不同批次缓释片

图 4 HPMC K100lv 对 SRL 溶出的影响

HPMC K4M 所制缓释片在 10 和 12 h 出现溶出速率加快, 累积释放超过了 10% 和 12% 的 HPMC K4M。因此, 选择 10% 的 HPMC K4M, 并制备 3 批缓释片, 对其重复性进行考察, 如图 5 所示, 计算结果: 释放曲线间的  $f_2$  值为 48、71、44, 重复性不理想。



A: HPMC K4M 不同用量;

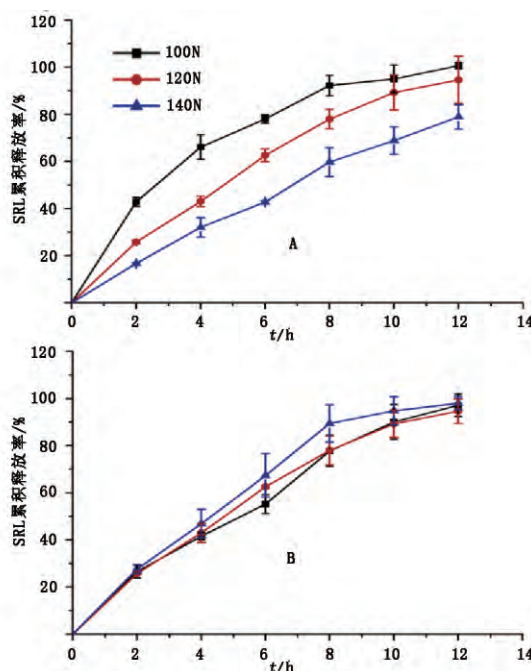
B: 10% HPMC K4M 不同批次缓释片

图 5 HPMC K4M 对 SRL 溶出的影响

**2.5.4 缓释片硬度** 由于 15% 的 HPMC K100lv 比 10% 的 HPMC K4M 有更完全的释放, 选择前者作进一步研究。考虑通过调整缓释片的硬度改善 SRL 释放, 因此制备了硬度分别为 100、120、140 N 的缓释片, 并将圆形片改为异形片进行溶出试验。当硬度为 100 N 时, 突释较明显, 2 h 累积释放 ( $42.82 \pm 1.87$ )%, 而硬度为 140 N 时, SRL 初期释放较少, 2 h 释放 ( $16.67 \pm 0.42$ )%, 并且释放不彻底, 12 h 累积释放 ( $78.91 \pm 5.18$ )%。选择 120 N 作为缓释片的硬度时, 释放符合  $Q_2 < 30\%$ ,  $45\% < Q_6 < 65\%$ ,  $Q_{12} > 90\%$ 。

以硬度为 120 N 制备 3 批缓释片, 对其重复性进行考察, 如图 6 所示。经计算发现, 释放曲线间的  $f_2$  值为 67、61、72, 均大于 50, 表明 3 条释放曲线相似, 3 批样品重复性良好。

综上, 确定缓释片硬度为 120 N, 固体辅料优选 15% 的 HPMC K100lv。



A: 缓释片不同硬度; B: 硬度为 120N 不同批次缓释片

图 6 缓释片硬度对 SRL 溶出的影响

**2.6 缓释片体外溶出研究** 利用 15% 的 HPMC K100lv 制备 SRL 自微乳缓释片, 硬度为 120 N。用 MCC 替代 HPMC K100lv 压制成片, 称为 MCC 片。采用体外溶出试验考察缓释片、MCC 片和市售纳米结晶片, 溶出介质为 250 ml 的 0.4% SDS 水溶液, 搅拌速度为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。另外, 在相同条件下, 以 250 ml 水为介质, 考察 SRL 自微乳缓释片的溶出行为。如图 7, 优选的自微乳缓释片释放较完全, 无



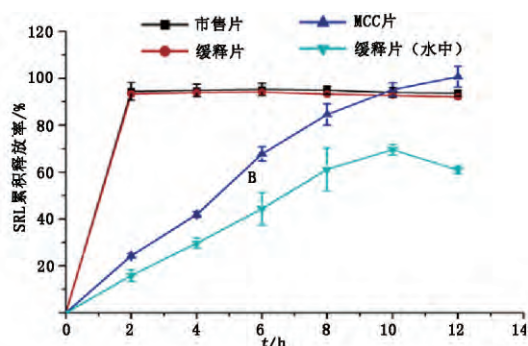


图 7 SRL 体外溶出曲线

突释现象,而市售纳米结晶片迅速崩解并溶出,2 h 累积释放( $94.43 \pm 3.75$ )%。当用 MCC 替代 HPMC 时,SRL 片失去缓释能力,2 h 累积释放( $91.31 \pm 3.08$ )%。采用不含 SDS 的水作为介质时,自微乳缓释片中药物的释放有所减缓,且在 10 h 后含量减少。

### 3 讨论

SRL 的结构中存在内酯键,易在碱性条件下水解,因此,SRL 在 pH 6.8 和 7.2 下稳定性较差。另外,在酸性环境下,SRL 也可因  $H^+$  的诱导作用发生水解,尤其是强酸溶液中,水解速率加大,导致 SRL 在酸性条件稳定性降低。

HPMC 是常用的缓控释辅料,遇水溶胀形成凝胶层,药物释放包含扩散、凝胶溶蚀及两者同时发生 3 种过程。利用 MCC 替代 HPMC 所得的 SRL 片,2 h 已基本溶出完全,侧面证明了 HPMC 对 SRL 缓释的决定性作用。HPMC 的黏度越大,药物的扩散速率和 HPMC 的溶蚀速率越小。

在研究的 HPMC 各型号中,黏度顺序为  $K100M > K15M > K4M > K100lv$ ,相应的 SRL 释放速率则相反。另外,HPMC 的用量越大,扩散和溶蚀速率呈减小趋势,SRL 释放相应减缓。在此基础上,发现 15% 的 HPMC K100lv 或 10% HPMC K4M 制得的缓释片具有相对较好的释放行为,但以此制备 3 批次的缓释片,重复性均较差。除了 HPMC 引起的溶出机制,片剂的硬度对药物的释放也有重要影响,调节缓释片的硬度发现,随着硬度的增加,SRL 溶出逐渐减缓。选择 120 N 作为缓释片的硬度,3 批样品的溶出曲线相似,达到了较好的重复性,并且溶出速率符合  $Q_2 < 30\%$ ,  $45\% < Q_6 < 65\%$ ,  $Q_{12} > 90\%$ 。

吸附自微乳后,辅料粉体学性质变差。前期研究表明,自微乳与辅料的比重大于 1:5 时,压片过

程中出现黏冲现象,因此本文采用的比例为 1:5,未发生黏冲。但是,在该比例下,物料的流动性仍然不佳,无法以常规方法压片,只能以称定质量的物料直接填充入模具压制。由此产生的突出问题是可能发生缓释片中的物料分布不均现象,进一步导致溶出的重复性差,即图 4B 和图 5B 所示的溶出曲线相似性差,以及个别溶出异常现象,即图 4A 中 20% HPMC 的突释现象及图 5A 中 15% HPMC 后期的溶出速率增加现象。因此,本文采用了增加缓释片的硬度,以改善溶出的重复性,同时为保持良好的缓释行为,将圆形片改为异形片。

对比发现,市售纳米结晶片在 0.4% SDS 水溶液中迅速崩解和释放,2 h 基本达到释放完全,而优选的 SRL 自微乳缓释片可缓释 12 h。因此当以水为介质时,即在非漏槽条件下,缓释片释放速率有所减缓,且在 10 h 的累积释放百分率降低。对照图 2 稳定性试验结果,主要原因可能是 SRL 在纯水中发生水解<sup>[10]</sup>。SRL 结构中的内酯键是导致其不稳定的主要原因,在模拟胃酸条件下(pH 1.2),SRL 在 0.5 h 内即快速降解至初始量的 10% 以下,在模拟肠液(pH 4.0 和 6.8)和水中,也可发现缓慢的分解现象<sup>[11]</sup>。若同时计算已水解的 SRL,缓释片在水中可保持较好的缓释行为。

综上所述,本文的 SRL 自微乳缓释片显示了良好的缓释性能,有望改善 SRL 的生物利用度,减轻毒副作用,下一步将继续研究其体内药代动力学性质。

### [参考文献]

- [1] Zhao DQ, Li SW, Sun QQ. Sirolimus-Based immunosuppressive regimens in renal transplantation: A systemic review[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(1): 3-9
- [2] Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(8): 769-786
- [3] Venturaaguair P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(3): 35-43
- [4] Thibodeau JT, Mishkin JD, Patel PC, et al. Tolerability of sirolimus: a decade of experience at a single cardiac transplant center[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(6): 945-952
- [5] 王莎莎, 刘焰, 胡道德. 球结膜下注射用西罗莫司缓释微球的制备及其体外释药性能[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(6): 312-317
- [6] Caccavo D, Lamberti G, Barba AA, et al. Effects of HPMC substituent pattern on water up-take, polymer and drug release: An experimental and modelling study. *Int J Pharm*[J]. 2017, 528(1-2): 705-713

(下转 322 页)

后者与肿瘤细胞增殖、分化及凋亡等密切相关<sup>[19,20]</sup>。

综上所述,桂皮酸在体外可抑制胰腺癌 BxPC-3 细胞增殖并诱导细胞凋亡,其具体机制可能通过上调 PTEN 表达,下调 Akt 表达。下一步,我们将进一步探讨及验证桂皮酸体内抗肿瘤作用机制。

#### [参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11–30
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893–2917
- [3] Malvezzi M, Arfe A, Bertuccio P, *et al*. European cancer mortality predictions for the year [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 947–956
- [4] Ma C, Jiang YX, Liu SZ, *et al*. Trend and prediction on the incidence of pancreatic cancer in China [J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(2): 160–163
- [5] Kaur S, Baine MJ, Jain M, *et al*. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments [J]. *Biomark Med*, 2012, 6(5): 597–612
- [6] Vincent A, Herman J, Schulick R, *et al*. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607–620
- [7] 路 蕾, 朱文渊, 林国旺, 等. 桂皮酸诱导 Bel-7402 人肝癌细胞凋亡的作用及机制 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2013, 34(4): 542–546
- [8] 邵军良, 韩明芳, 黎运呈, 等. 桂皮酸联合顺铂对人肝癌 MH-CC97 细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(7): 1219–1224
- [9] Noda S, Miyazaki T, Tanaka T, *et al*. Production of streptovertilium cinnamoneum transglutaminase and cinnamic acid by recombinant *Streptomyces lividans* cultured on biomass-derived carbon sources [J]. *Bioresour Technol*, 2012, 104: 648–651
- [10] Huang Y, Zeng F, Xu L, *et al*. Anticancer effects of cinnamic acid in lung adenocarcinoma cell line h1299-derived stem-like cells [J]. *Oncol Res*, 2013, 20(11): 499–507

(上接 306 页)

- [7] Nguyen HV, Nguyen VH, Lee BJ. Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture [J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1–2): 233–244
- [8] Zhang Y, Huang Z, Omari-Siaw E, *et al*. Preparation and in vitro-in vivo evaluation of sustained-release matrix pellets of capsaicin to enhance the oral bioavailability [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(2): 1–11
- [9] Hu X, Lin C, Chen D, *et al*. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: formulation development, characterization and bioavailability evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1–2): 123–133

- [11] Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, *et al*. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1674–1682
- [12] Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, *et al*. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas [J]. *Circulation*, 2006, 114(10): 1028–1035
- [13] Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, *et al*. Five-year efficacy and safety analysis of the adenoma prevention with celecoxib trial [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009, 2(4): 310–321
- [14] Harris RE. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung [J]. *Inflammopharmacology*, 2009, 17(2): 55–67
- [15] Chen R, Yang Q, Lee JD. BMK1 kinase suppresses epithelial-mesenchymal transition through the Akt/GSK3beta signaling pathway [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1579–1587
- [16] Li YL, Tian Z, Wu DY, *et al*. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(2): 285–288
- [17] Liu J, Babaian DC, Liebert M, *et al*. Inactivation of MMAC1 in bladder transitional-cell carcinoma cell lines and specimens [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 29(3): 143–150
- [18] Liu YL, Castleberry RP, Emanuel PD. PTEN deficiency is a common defect in juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2009, 33(5): 671–677
- [19] Lindsley CW. The Akt/PKB family of protein kinases: a review of small molecule inhibitors and progress towards target validation: a 2009 update [J]. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10(4): 458–477
- [20] Park JK, Jung HY, Park SH, *et al*. Combination of PTEN and gamma-ionizing radiation enhances cell death and G(2)/M arrest through regulation of Akt activity and p21 induction in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1552–1560

(收稿日期: 2016-11-06; 修回日期: 2017-03-12)

(本文编辑 魏 萍)

- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (四部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 121
- [11] Sun M, Si L, Zhai X, *et al*. The influence of co-solvents on the stability and bioavailability of rapamycin formulated in self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(8): 986–994
- [12] Kim MS, Kim JS, Park HJ, *et al*. Enhanced bioavailability of sirolimus via preparation of solid dispersion nanoparticles using a supercritical antisolvent process [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6(1): 2997–3009

(收稿日期: 2017-01-01; 修回日期: 2017-03-03)

(本文编辑 樊晓志)