

[制 剂]

苦参碱纳米粒及其麦胚凝集素修饰产物的制备

段晓颖¹, 贾庆涵², 刘丽娜³, 程远方⁴

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000; 3. 河南省滑县人民医院, 河南 安阳 456400; 4. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 制备苦参碱纳米粒及其麦胚凝集素修饰产物。**方法** 复乳化-溶剂挥发法制备苦参碱纳米粒, 以聚乳酸-羟基乙酸共聚物与苦参碱比例、转速和聚乙烯醇浓度为影响因素, 粒径、电位、包封率和载药量为评价指标, 通过星点设计优化工艺。碳二亚胺法制备麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒, 以碳二亚胺与 *N*-羟基琥珀酰亚胺比例、麦胚凝集素加入量和孵化时间为影响因素, 粒径、电位和修饰率为评价指标, 通过均匀设计优化工艺。**结果** 苦参碱纳米粒的最佳条件为聚乳酸-羟基乙酸共聚物与苦参碱比例 0.594 : 1, 转速 815 r/min, 聚乙烯醇浓度为 0.46%, 平均粒径、电位、包封率和载药量分别为 112.04 nm、-15.38 mV、90.05% 和 27.14%。其麦胚凝集素修饰产物的最佳条件为碳二亚胺与 *N*-羟基琥珀酰亚胺比例 2.8 : 0.12, 麦胚凝集素加入量 3 mg, 孵化时间 14 h, 平均粒径、电位和修饰率分别为 474.7 nm、-5.2 mV 和 69.51%。**结论** 该制备工艺可靠, 所得苦参碱纳米粒及其麦胚凝集素修饰产物性质稳定。

关键词: 苦参碱; 纳米粒; 麦胚凝集素; 复乳化-溶剂挥发法; 碳二亚胺法; 星点设计; 均匀设计

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)01-0055-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.01.010

Preparation of matrine nanoparticles and their wheat germ agglutinin-modified product

DUAN Xiao-ying¹, JIA Qing-han², LIU Li-na³, CHENG Yuan-fang⁴

(1. The Third Grade Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Chinese Medicine Preparations, the First Hospital Affiliated to Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Huaxian People's Hospital of Henan Province, Anyang 456400, China; 4. Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the matrine nanoparticles and their wheat germ agglutinin-modified product. **METHODS** Double emulsification-solvent evaporation method was employed to prepare matrine nanoparticles. In consideration of influencing factors of ratio of poly (lactic-co-glycolic acid) to matrine, rotational speed and polyvinyl alcohol concentration, as well as the evaluation indices of particle size, potential, encapsulation efficiency and drug load, the preparation was optimized by central composite design. Wheat germ agglutinin-modified matrine nanoparticles were prepared by carbodiimide method. In addition to the influencing factors of ratio of carbodiimide to *N*-hydroxysuccinimide, wheat germ agglutinin addition and incubation time, evaluation indices of particle size, potential and modification rate were also taken into account in the preparation optimization by uniform design. **RESULTS** The optimal conditions for matrine nanoparticles were determined to be 0.594 : 1 for ratio of poly (lactic-co-glycolic acid) to matrine, 815 r/min for rotational speed, and 0.46% for polyvinyl alcohol concentration. The average particle size, potential, encapsulation efficiency and drug loading were 112.04 nm, -15.38 mV, 90.05% and 27.14%, respectively. The optimal conditions for their wheat germ agglutinin-modified product were found to be 2.8 : 0.12 for ratio of carbodiimide to *N*-hydroxysuccinimide, 3 mg for wheat germ agglutinin consumption, and 14 h for incubation time. The average particle size, potential and modification rate were 474.7 nm, -5.2 mV and 69.51%, respectively. **CONCLUSION** The preparation techniques are reliable, and the ma-

收稿日期: 2016-03-15

基金项目: 河南省科技攻关项目 (132102310267)

作者简介: 段晓颖, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药新技术和新剂型。Tel: (0371) 66233639, E-mail: dxy137@sina.com

trine nanoparticles and their wheat germ agglutinin-modified product show their stable properties.

KEY WORDS: matrine; nanoparticles; wheat germ agglutinin; double emulsification-solvent evaporation method; carbodiimide method; central composite design; uniform design

纳米药物传递系统是目前医学研究的热点，天然或合成的大分子将药物、蛋白和核酸等分子包载后，通过胞吞被病灶细胞摄取，可实现靶向性药物治疗^[1]。苦参碱是从豆科槐属植物苦参、山豆根和苦豆子中提取、分离、纯化制得的生物碱，具有抗病毒、抗肝纤维化、升高白细胞、增强免疫力等作用^[2]，近年来关于其抑制癌细胞增殖、诱导凋亡的报道也越来越多^[3-6]，是极具前景的抗癌药物。

麦胚凝集素是一种能结合糖基的蛋白质，其显著特点是具有对某一特定糖基专一性结合的能力，属于第二代生物黏附材料。由于凝集素介导的结合位点在细胞表面，故它是较理想的具有寻靶功能的口服生物黏附材料^[7-9]。以麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒时，可借助凝集素对癌细胞的特异亲和作用，使凝集素化苦参碱纳米粒黏附在癌细胞上，从而发挥特异性抗癌作用^[10]。同时，凝集素还可以调节上皮细胞的通透性，有利于大分子药物的通过以实现治疗作用^[11]。本实验研究苦参碱纳米粒和麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒的制备工艺，以实现苦参碱对癌细胞的特异抑制和杀伤作用。

1 仪器、试剂和材料

1.1 仪器 NaNo-ZS 90 激光纳米粒度分析仪（英国马尔文公司）；LC-10A 高效液相色谱仪（日本岛津公司）；Spectra Max M3 酶标仪（美国分子仪器公司）；BSA 224S-CW 分析天平（德国赛多利斯公司）；AM-5250 B 磁力搅拌器（天津奥特塞恩斯公司）。

1.2 实验试剂和材料 聚乳酸羟基乙酸共聚物（长春圣博玛生物材料有限公司，批号 20101211）；聚乙烯醇（上海恒斐生物科技有限公司，批号 363138-500G）；苦参碱单体（西安嘉天生物科技有限公司，批号 KS20120318）；苦参碱（批号 110805-200508）、氧化苦参碱（批号 11078-201007）对照品（中国食品药品检定研究院）；麦胚凝集素（批号 L9640-100MG）、碳二亚胺（批号

E7750-5G），N-羟基琥珀酰亚胺（批号 130672-5G）均购自上海江莱生物科技有限公司。甲醇、乙腈、磷酸、无水乙醇为色谱纯；其他试剂均为分析纯。

2 实验方法

2.1 苦参碱纳米粒

2.1.1 单因素试验 以外观、粒径和电位为指标，初步考察 4 个主要因素，即聚乳酸羟基乙酸共聚物中 L-丙交酯与乙交酯比例、聚乳酸羟基乙酸共聚物与苦参碱比例、转速和聚乙烯醇浓度对苦参碱纳米粒制备的影响，以确定星点设计优化时各因素的水平。结果，L-丙交酯与乙交酯比例为 50 : 50 时，纳米粒溶液澄清透亮；随着聚乳酸羟基乙酸共聚物加入量增加，粒径呈减小趋势，而电位绝对值增加，表明纳米粒成型性良好，体系趋于稳定，故选择聚乳酸羟基乙酸共聚物与苦参碱比例在 0.56 : 1 ~ 0.72 : 1 范围内；转速选择在 500 ~ 900 r/min 范围内，此时纳米粒较稳定；聚乙烯醇浓度越小，纳米粒粒径越小，体系越稳定，故选择在 0.25% ~ 1.25% 范围内。

2.1.2 制备工艺 采用复乳化-溶剂挥发法^[12]制备，制备方法为精密称取一定量的苦参碱，加少量水溶解；精密称取一定量聚乳酸羟基乙酸共聚物，溶于适量丙酮中，作为有机相；在磁力搅拌器一定转速下，将苦参碱水溶液滴注入有机相中，形成初乳；另取一定量的聚乙烯醇溶于水中，形成水相，在中等强度磁力搅拌下，将上述初乳快速液下注入到水相中，采用室温下磁力搅拌除去丙酮，离心 10 min，取上清液，冷冻干燥，即得。

2.1.3 星点设计 根据“2.1.1”项下结果，以聚乳酸羟基乙酸共聚物与苦参碱比例（X₁）、转速（X₂）和聚乙烯醇浓度（X₃）为影响因素，设定区间端点及中心点，根据因变量曲面法^[13]优选最佳工艺条件。根据中心多点等距设计原理，每个因素设 5 个水平。见表 1。

表 1 星点设计因素水平

Tab. 1 Factors and levels of central composite design

因素	水平				
	- 1. 732	- 1	0	1	1. 732
X ₁ 聚乳酸羟基乙酸共聚物：苦参碱	0. 560 : 1	0. 594 : 1	0. 640 : 1	0. 686 : 1	0. 720 : 1
X ₂ 转速/(r·min ⁻¹)	500	585	700	815	900
X ₃ 聚乙烯醇/%	0. 25	0. 46	0. 75	1. 04	1. 25

2.1.4 平均粒径 (Y_1) 和电位 (Y_2) 将“2.1.2”项下纳米粒溶液稀释数倍,通过激光纳米粒度分析仪测定。

2.1.5 包封率 (Y_3) 和载药量 (Y_4)

2.1.5.1 苦参碱含有量测定 HPLC 分析采用 Inertill NH₂ 氨基键合硅胶色谱柱 (4.6 mm × 250 mm);流动相乙腈-无水乙醇-3% 磷酸 (80 : 10 : 10);检测波长 220 nm;体积流量 1 mL/min;柱温 25 ℃。

2.1.5.2 对照品溶液制备 精密称取苦参碱对照品适量,加乙腈制成每 1 mL 含 50 μg 该成分的溶液,即得。

2.1.5.3 供试品溶液制备 精密吸取“2.1.2”项下纳米粒溶液 2 mL,置于 10 mL 量瓶中,乙腈稀释并定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,即得。

2.1.5.4 计算方法 精密吸取对照品、供试品溶液各 10 μL,注入色谱仪中测定。外标一点法计算游离苦参碱含有量,将加入苦参碱总含有量减去游离苦参碱含有量,即为已包载的苦参碱量,计算包封率和载药量,公式如下。

包封率 = (纳米粒中包载苦参碱量/投入苦参

碱量) × 100%

载药量 = (纳米粒中包载苦参碱量/纳米粒总量) × 100%

2.1.6 方法学考察

2.1.6.1 线性关系考察 精密吸取 0.05 mg/mL 苦参碱对照品 2、5、8、11、14、17、20 μL,注入色谱仪中测定峰面积。以峰面积积分值为纵坐标 (Y),苦参碱进样量为横坐标 (X) 绘制标准曲线,得回归方程为 $Y=458\ 075X-2\ 355.9$ ($r=1$),在 0.1 ~ 1 μg 范围内呈良好的线性关系。

2.1.6.2 精密度试验 精密吸取“2.1.5.3”项下供试品溶液 10 μL,重复进样 6 次,测得峰面积 RSD 为 0.79%,表明仪器精密度良好。

2.1.6.3 稳定性试验 精密吸取“2.1.5.3”项下供试品溶液 10 μL,于 0、2、4、6、8 h 进样,测得峰面积 RSD 为 1.38%,表明供试品溶液在 8 h 内稳定性良好。

2.1.6.4 重复性试验 精密称取同一批号样品 6 份,按“2.1.5.3”项下方法制备供试品溶液,进样 10 μL,测得含有量 RSD 为 1.78%,表明该方法重复性良好。

2.1.7 星点设计结果 见表 2。

表 2 星点设计结果

Tab. 2 Results of central composite design

编号	X ₁ 聚乳酸羟基乙酸 共聚物 : 苦参碱	X ₂ 转速/ (r·min ⁻¹)	X ₃ 聚乙烯醇/%	Y ₁ 粒径/nm	Y ₂ 电位/mV	Y ₃ 包封率/%	Y ₄ 载药量/%
1	0.594 : 1	585	0.46	82.48	-18.83	86.58	31.88
2	0.686 : 1	585	0.46	75.94	-20.76	90.52	31.93
3	0.594 : 1	815	0.46	80.66	-20.35	89.88	32.70
4	0.686 : 1	815	0.46	89.49	-19.89	89.23	31.62
5	0.594 : 1	585	1.04	137.7	-11.12	89.59	22.42
6	0.686 : 1	585	1.04	143.6	-12.78	88.12	21.70
7	0.594 : 1	815	1.04	146.5	-12.58	90.90	22.67
8	0.686 : 1	815	1.04	142.1	-14.29	90.60	22.17
9	0.560 : 1	700	0.75	109.7	-16.72	90.62	27.12
10	0.720 : 1	700	0.75	132.6	-13.87	90.88	25.94
11	0.640 : 1	500	0.75	118.7	-15.49	90.66	26.50
12	0.640 : 1	900	0.75	107.1	-15.02	89.36	26.22
13	0.640 : 1	700	0.25	71.58	-24.08	90.56	41.72
14	0.640 : 1	700	1.25	173.3	-9.455	90.36	19.35
15	0.640 : 1	700	0.75	102.6	-14.68	90.65	26.50
16	0.640 : 1	700	0.75	105.8	-14.12	90.36	26.43
17	0.640 : 1	700	0.75	102.8	-14.37	90.52	26.47
18	0.640 : 1	700	0.75	106.0	-12.76	90.21	26.40
19	0.640 : 1	700	0.75	106.7	-14.29	90.69	26.50
20	0.640 : 1	700	0.75	105.4	-12.20	90.80	26.53

2.1.8 模型拟合 根据星点设计结果,采用 Design-Expert 8.05 软件进行拟合,对数据进行回

归^[14],得到方程如下 (Y_4 载药量回归方程的 P 值大于 0.05,故忽略不计)。

$$Y_1 = 104.88 + 3.10X_1 - 0.076X_2 + 29.82X_3 + 0.63X_1X_2 - 0.099X_1X_3 - 0.55X_2X_3 + 4.18X_1^2 + 1.43X_2^2 + 4.61X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 0.964\ 2)$$

$$Y_2 = -13.74 + 6.882 \times 10^{-3}X_1 - 0.20X_2 + 3.89X_3 + 0.29X_1X_2 - 0.24X_1X_3 - 0.29X_2X_3 - 0.62X_1^2 - 0.61X_2^2 - 1.12X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 0.936\ 7)$$

$$Y_3 = 0.26 - 3.067 \times 10^{-3}X_1 + 5.322 \times 10^{-4}X_2 - 0.056X_3 - 1.137 \times 10^{-3}X_1X_2 - 2.375 \times 10^{-4}X_1X_3 + 2.625 \times 10^{-4}X_2X_3 - 1.086 \times 10^{-3}X_1^2 - 1.652 \times 10^{-3}X_2^2 + 0.012X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 0.978\ 1)$$

由此可知,二项式方程拟合效果较好, X_1 、 X_2 、 X_3 对苦参碱纳米粒的制备均有显著性影响,程度依次为 $X_3 > X_1 > X_2$ 。

综上所述,苦参碱纳米粒最佳制备工艺为聚乳酸羟基乙酸共聚物与苦参碱比例 0.594 : 1,转速 815 r/min,聚乙烯醇浓度 0.46%。再制备 3 批样品,测得平均粒径、电位、包封率和载药量分别为 112.04 nm、-15.38 mV、90.05% 和 27.14%。

2.1.9 表征 取“2.1.2”项下苦参碱纳米粒溶液适当稀释,置于激光纳米粒度仪上测定,发现其粒度和电位均呈正态分布,粒度分布见图 1。

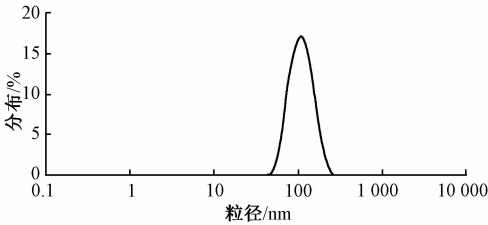


图 1 苦参碱纳米粒粒度分布曲线

Fig. 1 Particle size distribution curve of matrine nanoparticles

2.2 麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒

2.2.1 均匀设计^[15] 选择显著影响修饰率的 3 个因素,即碳二亚胺与 *N*-羟基琥珀酰亚胺比例(X_1)、麦胚凝集素加入量(X_2)和孵化时间(X_3)。根据均匀设计原理并结合文献[16],每个因素设 5 个水平,以粒径(Y_1)、电位(Y_2)和修饰率(Y_3)为评价指标,因素水平见表 3。

2.2.2 制备工艺 取“2.1.2”项下苦参碱纳米粒,加磷酸盐缓冲液分散成混悬液,加入含碳二亚胺/*N*-羟基琥珀酰亚胺的不同浓度缓冲液,活化一定时间,离心,加入含不同量麦胚凝集素的缓冲液,适当温度下孵化一定时间,冷冻干燥,即得。

表 3 均匀设计因素水平

Tab. 3 Factors and levels of uniform design

因子	X_1 碳二亚胺 : <i>N</i> -羟基琥珀酰亚胺	X_2 麦胚凝集素/mg	X_3 孵化时间/h
1	1.4 : 0.06	3	10
2	2.1 : 0.09	4	12
3	2.8 : 0.12	5	14
4	3.5 : 0.15	6	16
5	4.2 : 0.18	7	18
6	4.9 : 0.21	8	20

2.2.3 指标测定 取“2.2.2”项下纳米粒稀释数倍,激光纳米粒度分析仪测定平均粒径和电位,酶标仪测定麦胚凝集素对苦参碱纳米粒的修饰率。采用福林酚法测定,分别配制溶液 A (硫酸铜和柠檬酸钠溶液) 与溶液 B (碳酸钠和氢氧化钠溶液),临用前按 1 : 50 体积比混合为溶液 C,取所得纳米粒离心后的 6 个系列浓度上清液,稀释,配制成供试品溶液,精密吸取 100 μ L,加入溶液 C,混匀,室温下放置 30 min,加入福林酚试剂,混匀,室温下放置 10 min,在酶标仪上于 750 nm 波长处测定吸光度,将其代入标准曲线方程,计算离心后上清液中未结合到纳米粒表面的凝集素量,计算修饰率,公式如下。

修饰率 = [(初始加入量 - 未结合量) / 初始加入量] $\times$ 100%

2.2.4 标准曲线的制备 取麦胚凝集素适量,按“2.2.3”项下方法配制系列标准溶液,测定吸光度。以麦胚凝集素浓度为横坐标 (X),吸光度为纵坐标 (A),得标准曲线为 $A = 4.789 \times 10^{-4}X + 0.710\ 7$ ($r = 0.999\ 6$)。在 20 ~ 200 μ g 范围内线性关系良好。

2.2.5 均匀设计结果 见表 4。

2.2.6 模型拟合 根据均匀设计结果,采用 SPSS19.0 软件进行拟合^[17],得到如下方程。

$$Y_1 = 1\ 945.749 - 749.384X_1 + 0.593X_2 + 83.154X_1^2 + 2.765X_1X_3 - 0.895X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 1)$$

$$Y_2 = -24.247 + 8.069X_1 + 0.186X_2 - 0.542X_1^2 - 0.194X_1X_3 + 0.030X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 1)$$

$$Y_3 = 3.378 + 7.849X_1 + 9.214X_2 - 1.551X_1^2 + 0.119X_1X_3 - 0.013X_3^2 \quad (P < 0.000\ 1, R^2 = 1)$$

由此可知,二项式拟合效果很好, X_1 、 X_2 、 X_3 对麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒的制备均有显著性影响,程度依次为 $X_2 > X_1 > X_3$ 。

表 4 均匀设计结果
Tab. 4 Results of uniform design

编号	X ₁ 碳二亚胺： <i>N</i> - 羟基琥珀酰亚胺	X ₂ 麦胚凝集素/mg	X ₃ 孵化时间/h	Y ₁ 粒径/nm	Y ₂ 电位/mV	Y ₃ 修饰率/%
1	1.4：0.06	4	14	683.9	-9.04	50.60
2	2.1：0.09	6	20	257.3	-3.35	70.37
3	2.8：0.12	8	12	287.2	-4.13	87.57
4	3.5：0.15	3	18	238.2	-4.58	38.13
5	4.2：0.18	5	10	522.3	-3.06	46.59
6	4.9：0.21	7	16	859.2	-7.05	56.93

综上所述，麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒最佳制备工艺为碳二亚胺与 *N*-羟基琥珀酰亚胺比例 2.8：0.12，麦胚凝集素加入量 3 mg，孵化时间 14 h。再制备 3 批样品，测得平均粒径、电位和修饰率分别为 474.7 nm、-5.2 mV 和 69.51%。

2.2.7 表征 取“2.2.2”项下麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒溶液适当稀释，置于纳米粒度仪上测定，发现其粒度和电位均呈正态分布，粒度分布见图 2。

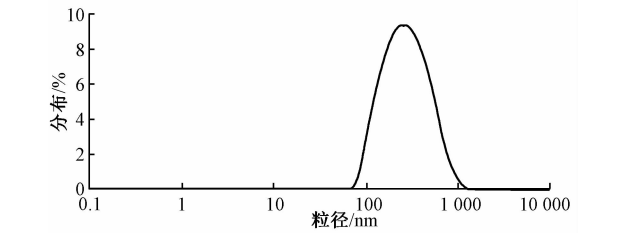


图 2 麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒粒度分布曲线
Fig. 2 Particle size distribution curve of wheat germ agglutinin-modified matrine nanoparticles

3 讨论

乳化溶剂挥发法可分为 O/W 乳化、W/O 乳化、W/O/W 乳化和 O/W/O 乳化，而本实验采用的复乳化-溶剂挥发法对其进行了改进，可以获得具有较高载药量和包封率的纳米粒。

制备苦参碱纳米粒时，为使体系稳定，制备初乳时溶解苦参碱所用的水量要尽量减少，或者丙酮量适当增加。以磁力搅拌器搅拌时，需要调节到中等转速，不能太快或太慢，否则将影响纳米粒得率。另外，通过碳二亚胺法制备麦胚凝集素修饰苦参碱纳米粒时，为避免产生气泡，混合溶液要沿着器壁缓缓加入。

本实验将按最佳条件制备得到的纳米粒粉末在室温下放置 1、2、3 个月后，再次溶解成纳米粒溶液，发现其颜色、粒径和电位无明显变化，表明纳米粒稳定，制备方法可靠。

参考文献：

[1] 武敬亮. 载阿奇霉素组氨酸修饰透明质酸纳米粒的制备及抗肿瘤研究[D]. 青岛：中国海洋大学，2013.

[2] 李艳辉，李 媛，鲍美华，等. 苦参碱纳米粒在小鼠体内组织分布和药动学研究[J]. 中南药学，2010，8(7)：487-490.

[3] Zhang S J, Cheng B L, Li H L, *et al.* Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of human colon cancer LoVo cells by inactivating Akt pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4)：2101-2108.

[4] Chang C L, Liu S P, Fang C H, *et al.* Effects of matrine on the proliferation of HT29 human colon cancer cells and its anti-tumor mechanism[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3)：699-704.

[5] Jin H, Sun Y, Wang S, *et al.* Matrine activates PTEN to induce growth inhibition and apoptosis in V600EBRAF harboring melanoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(8)：16040-16057.

[6] Yan F, Liu Y, Wang W. Matrine inhibited the growth of rat osteosarcoma UMR-108 cells by inducing apoptosis in a mitochondrial-caspase-dependent pathway[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(4)：2135-2140.

[7] 段晓颖，刘丽娜. 凝集素修饰的纳米粒给药系统研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2013，33(1)：61-63.

[8] Glavas-Dodov M, Steffansen B, Crcarevska M S, *et al.* Wheat germ agglutinin-functionalised crosslinked polyelectrolyte micro-particles for local colon delivery of 5-FU; *in vitro* efficacy and *in vivo* gastrointestinal distribution[J]. *J Microencapsul*, 2013, 30(7)：643-656.

[9] Murata M, Yonamine T, Tanaka S, *et al.* Surface modification of liposomes using polymer-wheat germ agglutinin conjugates to improve the absorption of peptide drugs by pulmonary administration[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(4)：1281-1289.

[10] Wang C, Ho P C, Lim L Y. Wheat germ agglutinin-conjugated PLGA nanoparticles for enhanced intracellular delivery of paclitaxel to colon cancer cells[J]. *Int J Pharm*, 2010, 400(1-2)：201-210.

[11] 陶安进，张立强，石 凯，等. 胰岛素肠溶 PLGA 纳米粒的制备及体内外性质的评价[J]. 沈阳药科大学学报，2007，24(1)：9-12.

[12] 徐丽姝，黄开红. 载三氧化二砷纳米微粒的制备及抗胰腺癌实验研究[D]. 广州：中山大学，2008.

[13] 吴 蓓，杨星钢，李 杰，等. 星点设计-效应面法优化苯

[14] 吴 伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292-298.

[15] 郭秀花, 杨兴华, 罗艳侠, 等. 均匀设计定量资料有多个应变量时的分析方法[J]. 解放军药学报, 2005, 21(5): 391-393.

[16] 尹雅姝, 陈大为, 乔明曦, 等. 凝集素修饰乳酸-羟乙酸共聚物纳米粒的制备及体外黏附性能评价[J]. 药学报, 2007, 42(5): 550-556.

[17] 魏国栋, 李夏兰, 王昭晶, 等. 均匀设计法优化芥菜多糖的提取工艺及其神经网络模型的研究[J]. 食品与发酵工程, 2006, 32(2): 53-56.

[18] 扎贝特渗透泵片处方[J]. 中国药房, 2009, 20(13): 1002-1004.

制备工艺和包封材料对 3 种成分脂质体包封率的影响

王理想^{1,2}, 瞿 鼎^{1,2}, 刘聪燕^{1,2}, 刘明健^{1,2}, 范晨怡^{1,2}, 陈 彦^{1,2*}
(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028)

摘要: **目的** 制备雷公藤红素、丹参酮ⅡA、丹参酮ⅡA 磺酸钠脂质体, 并评价制备工艺和包封材料对其包封率的影响。**方法** 分别以薄膜分散法和逆向蒸发法制备 3 种成分脂质体, 以 50% 大豆卵磷脂、80% 蛋黄卵磷脂、92% 大豆卵磷脂和复合磷脂(二棕榈酰磷脂酰胆碱与 50% 大豆卵磷脂比例 5:1) 为包封材料, 测定所得脂质体的平均粒径和多分散系数, 再计算其包封率。**结果** 雷公藤红素和丹参酮ⅡA 磺酸钠脂质体采用逆向蒸发法制备时的包封率均高于薄膜分散法, 而且雷公藤红素高于丹参酮ⅡA 磺酸钠, 并分别以 80% 蛋黄卵磷脂和 92% 大豆卵磷脂包封时最高。丹参酮ⅡA 脂质体采用薄膜分散法制备, 并以 50% 大豆卵磷脂包封时的包封率最高, 但远低于其他 2 种脂质体。**结论** 含有多氢键的脂溶性雷公藤红素和不含氢键的水溶性丹参酮ⅡA 磺酸钠适合逆向蒸发法制备其脂质体, 而无氢键的脂溶性丹参酮ⅡA 适合薄膜分散法。

关键词: 雷公藤红素; 丹参酮ⅡA; 丹参酮ⅡA 磺酸钠; 脂质体; 包封率; 制备工艺; 包封材料

中图分类号: R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)01-0060-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.01.011

Effects of preparation technologies and entrapment materials on encapsulation efficiencies of three constituents' liposomes

WANG Li-xiang^{1,2}, QU Ding^{1,2}, LIU Cong-yan^{1,2}, LIU Ming-jian^{1,2}, FAN Chen-yi^{1,2}, CHEN Yan^{1,2*}

(1. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the liposomes loaded with celastrol, tanshinone ⅡA and tanshinone ⅡA sodium sulfonate and to evaluate the effects of preparation technologies and entrapment materials on the encapsulation efficiencies. **METHODS** The liposomes for three constituents were prepared by film dispersion method and reverse phase evaporation method, respectively. 50% Lecithin high potency, 80% egg yolk lecithin, 92% lecithin high potency and complex phospholipid (5:1 for ratio of dipalmitoyl phosphatidylcholine to 50% lecithin high potency) were served as entrapment materials. The encapsulation efficiencies were thus calculated based on the measured

收稿日期: 2016-05-03
基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81503264); 江苏省自然科学基金(BK20151038); 中国中医科学院肿瘤专项(ZZ08080015)
作者简介: 王理想(1991—)男, 硕士生, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: 15861816883, E-mail: wanglixiangnjutcm@163.com
* 通信作者: 陈彦, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统及生物药剂学。Tel: 13805157904, E-mail: ychen202@hotmail.com