

参考文献:

[1] 张荣发. 丹皮酚的研究进展[J]. 中国医药指南, 2008, 6 (18): 110-112.

[2] 邢国胜, 房德敏, 周咏梅, 等. 丹皮酚的制备及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(11): 1758-1763.

[3] 付起凤, 孟凡佳, 苗 青, 等. 牡丹皮中丹皮酚提取工艺的研究进展[J]. 中医药信息, 2010, 27(6): 108-109.

[4] Changez M, Varshney M, Chander J, *et al.* Effect of the composition of lecithin/n-propanol/isopropyl myristate/water micro-emulsion on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride *in vitro*[J] *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2006, 50(1): 18-25.

[5] 韩 盈, 丹皮酚微乳经皮给药系统的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2009.

[6] 开伟华, 桂双英. O/W 型丹皮酚微乳处方设计及质量评价[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2313-2317.

[7] 高亚男. 良肤软膏的药学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.

[8] 姜素芳, 周学军, 邓 卓, 等. 丹皮酚脂质体体外透皮试验[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 44-46.

[9] 崔东贤, 杉林坚次, 森本雍宪, 等. 中药冰片-水杨酸低共熔物透皮吸收研究[J]. 药科学报, 1989, 24(7): 556-559.

[10] 朱晓亮. 纳米乳透皮作用机制及利多卡因纳米乳透皮局麻制剂的研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2007.

[11] Raber A S, Mittal A, Schäfer J, *et al.* Quantification of nanoparticle uptake into hair follicles in pig ear and human forearm [J]. *J Control Release*, 2014, 179: 25-32.

[12] Lademann J, Richter H, Teichmann A. *et al.* Nanoparticles-An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(2): 159-164.

[13] Lawes S D A, Hainsworth S V, Blake P, *et al.* Lubrication of steel/steel contacts by choline chloride ionic liquids[J]. *Tribol Lett*, 2010, 37(2): 103-110.

[14] Goldberg-Cettina M, Liu P, Nightingale J, *et al.* Enhanced transdermal delivery of estradiol *in vitro* using binary vehicles of isopropyl myristate and short-chain alkanols[J]. *Int J Pharm*, 1995, 114(2): 237-245.

[15] Wang W, Cai Y, Liu Y, *et al.* Microemulsions based on paeonol-menthol eutectic mixture for enhanced transdermal delivery: formulation development and *in vitro* evaluation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(6): 1-6.

[16] 梁 庆, 王 晖. 薄荷醇的促透作用及其机制研究[D]. 广州: 广东药学院, 2009.

[17] 万新祥, 黄小平, 励石寒, 等. 不同动物与人的皮肤药物渗透性比较[J]. 解放军医学高等专科学校学报, 1997, 25 (4): 16-19.

[18] 赵 培, 于莹莹, 王晓冬. 乌头总碱贴片对不同动物皮肤经皮渗透性比较[J]. 哈尔滨商业大学学报 (自然科学版), 2007, 23(6): 663-665, 703.

[19] 丁占初, 俞淑清, 郑根香, 等. 101 毛发再生精的透皮吸收研究[J]. 科技通报, 1991, 16(2): 117.

艾叶挥发油纳米结构脂质载体的制备

冯诗杨¹, 王春杰¹, 丁圆平¹, 王桂芳^{2,3}, 赵志鸿^{2,3*}

[1. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450001; 2. 河南省 (郑州大学) 医药科学研究院, 河南 郑州 450052; 3. 河南省肝病药理重点实验室, 河南 郑州 450052]

摘要: **目的** 制备艾叶 *Artemisiae argyi Folium* 挥发油纳米结构脂质载体。**方法** 加热熔融-超声分散法制备脂质载体。以固/液脂质比、脂质用量、乳化剂用量、挥发油用量为影响因素, 平均粒径为评价指标, 正交试验优选处方。以桉油精、樟脑、龙脑为指标, GC-MS 法测定挥发油含有量。**结果** 最佳处方为固/液脂质比 5 : 5, 脂质用量 1%, 乳化剂用量 3%, 挥发油用量 0.5%。所得脂质载体清澈透明, 平均粒径 (72.33 ± 1.93) nm, PDI 0.273 ± 0.004 5, Zeta 电位 (−30.59 ± 1.42) mV, 在 120 h 内的体外释放度低于原料药, 4 ℃ 下的稳定性明显高于 25 ℃ 下。桉油精、樟脑、龙脑包封率分别为 87.49%、86.45%、92.12%, 载药量分别为 8.25%、2.00%、3.38%。**结论** 艾叶挥发油纳米结构脂质载体有缓释作用, 理化性质稳定, 建议在 4 ℃ 下保存。

关键词: 艾叶挥发油; 纳米结构脂质载体; 加热熔融-超声分散法; 正交试验; GC-MS

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)01-0070-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.01.013

收稿日期: 2017-03-21

基金项目: 河南省重点科技攻关计划项目 (122102310651)

作者简介: 冯诗杨 (1992—), 女, 硕士生, 从事中药新药研究与开发。Tel: 18762883042, E-mail: 15617661548@163.com

* 通信作者: 赵志鸿 (1965—), 女, 研究员, 从事中药新药研究与开发。Tel: (0371) 66997282, E-mail: zzh6598@163.com

Preparation of nanostructured lipid carriers for volatile oils from *Artemisiae argyi Folium*

FENG Shi-yang¹, WANG Chun-jie¹, DING Yuan-ping¹, WANG Gui-fang^{2,3}, ZHAO Zhi-hong^{2,3*}
[1. College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. Henan Provincial (Zhengzhou University) Institute for Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou 450052, China; 3. Henan Provincial Key Laboratory for Hepatic Pharmacology, Zhengzhou 450052, China]

ABSTRACT: **AIM** To prepare nanostructured lipid carriers for volatile oils from *Artemisiae argyi Folium*. **METHODS** Heated melting-ultrasonic dispersion method was applied to preparing lipid carriers. Taking solid/liquid lipid ratio, amounts of lipid, emulsifier and volatile oils as influencing factors, and average particle size as an evaluation index, the formulation was optimized by orthogonal test. With cineole, camphor and borneol as indices, GC-MS was adopted in the content determination of volatile oils. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 5 : 5 for solid/liquid lipid ratio, 1% , 3% and 0.5% for amounts of lipid, emulsifier and volatile oils, respectively. The obtained clear and transparent lipid carriers demonstrated the average particle size of (72.33 ± 1.93) nm, PDI of 0.273 ± 0.004 5, and Zeta potential of (-30.59 ± 1.42) mV, whose *in vitro* release rate was lower than that of raw medicine within 120 h, along with a higher stability under 4 °C than that under 25 °C. The entrapment efficiencies of cineole, camphor and borneol were 87.49% , 86.45% and 92.12% with the drug loadings of 8.25% , 2.00% and 3.38% , respectively. **CONCLUSION** It is suggested that nanostructured lipid carriers for volatile oils from *Artemisiae argyi Folium* should be stored under 4 °C with the features of sustained-release and stable physicochemical properties.

KEY WORDS: volatile oils from *Artemisiae argyi Folium*; nanostructured lipid carriers; heated melting-ultrasonic dispersion method; orthogonal test; GC-MS

艾叶为菊科多年生草本植物艾 *Artemisia argyi* Lév. et Vant. 的干燥叶，是临床常用传统中药，具有散寒止痛、温经止血的功效^[1]，挥发油是其主要有效成分，具有抗菌、抗病毒、平喘、镇咳、祛痰、抗过敏、免疫、护肝利胆、促进消化、补体激活等作用^[2-4]，本课题组前期研究发现，它还具有抗乙肝病毒活性^[5]。但该成分难溶于水，易挥发，不稳定，从而影响了药效发挥。

纳米结构脂质载体系统是在固体脂质纳米粒基础上发展起来的新一代给药系统，在固体脂质载体中引入了一定比例的液体脂质，具有不同的内部结构，生物相容性好，适合包载难溶性药物，提高载药量和稳定性^[6-7]。因此，本实验将制备艾叶挥发油纳米结构脂质载体，优选处方，并从粒径分布、Zeta 电位、包封率、载药量、体外释放度及稳定性角度来评价其特性。

1 材料

安捷伦 7890A 气相色谱仪(美国安捷伦公司)；WSJB-03 恒温磁力搅拌器（河南中良科学仪器有限公司）；WD-2A 药物稳定性检查仪（上海五久自动化设备有限公司）；Nano-ZS90 激光纳米粒度分

析仪（英国马尔文仪器有限公司）；美国 Sonics 超声细胞破碎仪（上海斯高勒生物科技有限公司）。

艾叶挥发油（自制，制备方法为取艾叶 100 g，加 1 kg 水浸泡 4 h，水蒸气蒸馏提取 3 h，即得，得率约 0.4%。药材由安国市光明饮片加工厂提供，产地河南省驻马店市，经河南中医药大学药学院董成明教授鉴定为正品）。桉油精（批号 201506）、樟脑（批号 201409）、龙脑（批号 201508）、环己酮（批号 200401）对照品购自中国食品药品检定研究院；蛋黄卵磷脂（上海艾韦特医药科技有限公司）；泊洛沙姆 188（德国 BASF 公司）；单硬脂酸甘油酯〔中国医药（集团）上海化学试剂公司〕；辛酸/癸酸甘油酯（德国 Greiner 公司）。

2 方法与结果

2.1 脂质载体制备

2.1.1 制备流程

采用加热熔融-超声分散法^[8]，将适量乳化剂及助乳化剂加蒸馏水超声溶解，作为水相；固/液脂质水浴磁力加热，搅拌至熔融后加入适量挥发油，作为油相。然后，将水相缓慢加入油相中，搅拌 10 min 至形成初乳，置于超声波细

胞破碎仪中超声分散 15 min，冷却固化，0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得。

2.1.2 处方优选 预设处方：助乳化剂泊洛沙姆 1 880.2 g，乳化剂蛋黄卵磷脂 0.2 g，固体脂质单硬脂酸甘油酯 0.3 g，液体脂质辛酸/癸酸甘油三酯 0.1 g，加蒸馏水至 20 mL。

2.1.2.1 正交试验 根据前期单因素试验结果，选择固/液脂质比、脂质用量、乳化剂用量、挥发油用量作为影响因素，平均粒径作为评价指标，设计 $L_9(3^4)$ 正交试验。因素水平见表 1，试验设计与结果见表 2，方差分析见表 3。

表 1 因素水平
Tab. 1 Factors and levels

水平	因素			
	A 固/液脂质比	B 脂质/%	C 乳化剂/%	D 挥发油/%
1	7 : 3	1	1	0.5
2	6 : 4	2	2	1
3	5 : 5	3	3	1.5

表 2 试验设计与结果
Tab. 2 Design and results of tests

编号	A 固/液 脂质比	B 脂质/ %	C 乳化剂/ %	D 挥发油/ %	平均粒径/ nm
1	7 : 3	1	1	0.5	99.47
2	7 : 3	2	2	1	100.1
3	7 : 3	3	3	1.5	100.5
4	6 : 4	1	2	1.5	100.3
5	6 : 4	2	3	0.5	81.56
6	6 : 4	3	1	1	113.8
7	5 : 5	1	3	1	90.35
8	5 : 5	2	1	1.5	111.7
9	5 : 5	3	2	0.5	79.07
K_1	100.023	96.707	108.323	86.700	—
K_2	98.553	97.787	93.157	101.417	—
K_3	93.707	97.790	90.803	104.167	—
R	6.316	1.083	17.520	17.467	—

表 3 方差分析
Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	65.551	2	32.776	28.014	<0.05
B(误差项)	2.340	2	1.170	1.000	>0.05
C	542.516	2	271.258	231.844	<0.01
D	529.227	2	264.614	226.166	<0.01

注： $F_{0.05}(2,2)=19.00$ ， $F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表 2 可知，各因素对平均粒径的影响程度依次为 $C > D > A > B$ ，均值 $K_{A1} > K_{A2} > K_{A3}$ ， $K_{B3} > K_{B2} > K_{B1}$ ， $K_{C1} > K_{C2} > K_{C3}$ ， $K_{D3} > K_{D2} > K_{D1}$ 。由表 3 可知，固/液脂质比 $P < 0.05$ ，有显著性影响；脂质用量 $P > 0.05$ ，无显著性影响；乳化剂用量、投药量 $P < 0.01$ ，有极显著性影响。因此，最优处方

为 $A_3B_1C_3D_1$ ，即固/液脂质比 5 : 5，脂质用量 1%，乳化剂用量 3%，挥发油用量 0.5%。

2.1.2.2 处方验证 按“2.1.2.1”项下最优处方平行制备 3 批脂质载体（批号分别为 20160326-1、20160326-2、20160326-3），测定粒径、多分散系数及 Zeta 电位，结果见表 4。由表可知，粒径相差较小，分布均匀，Zeta 电位绝对值大，表明处方重复性好，制剂体系稳定。

表 4 处方验证结果 ($n=3$)

Tab. 4 Results of formulation verification ($n=3$)			
批号	平均粒径/nm	PDI	Zeta 电位
20160326-1	73.35	0.280	-30.9
20160326-2	72.11	0.289	-32.1
20160326-3	74.48	0.285	-33.8
$\bar{x} \pm s$	73.31 ± 1.19	0.285 ± 0.005	-32.3 ± 1.46

2.2 挥发油含量测定^[9]

2.2.1 色谱条件 HP-5 色谱柱 (30 m × 0.25 mm × 0.10 μm)；载气高纯度氦气，体积流量 1.0 mL/min；初始温度 50 ℃，保持 2 min，3 ℃/min 升至 200 ℃，20 ℃/min 升至 280 ℃，保持 5 min；进样口温度 250 ℃；检测器温度 280 ℃；分流比 25 : 1；进样量 1 μL。

2.2.2 溶液配制

2.2.2.1 内标溶液 精密称取环己酮约 15 mg，置于 10 mL 量瓶中，正己烷溶解定容至刻度，摇匀，即得。

2.2.2.2 对照品溶液 分别精密称取桉油精、樟脑、龙脑约 12.50、2.50、2.50 mg，置于 5 mL 量瓶中，正己烷溶解定容至刻度，摇匀，作为贮备液。精密量取适量，制成质量浓度分别为 1 009.6、204.0、211.2 μg/mL 的溶液，取适量置于 5 mL 量瓶中，加入 1 mL 内标溶液，正己烷溶解定容至刻度，摇匀，即得。

2.2.2.3 供试品溶液 精密量取脂质载体 2 mL，置于 20 mL 锥形瓶中，加内标溶液 100 μL、蒸馏水 3 mL、正己烷 5 mL，密封，超声 20 min，静置，吸出正己烷，再加 5 mL 超声萃取 10 min，合并正己烷层，定容至 10 mL，摇匀，即得。

2.2.2.4 空白对照溶液 精密量取空白脂质载体 2 mL，置于 20 mL 锥形瓶中，按“2.2.2.3”项下方法制备，即得。

2.2.3 方法学考察

2.2.3.1 专属性考察 吸取对照品、空白对照、供试品溶液各 1 μL，注入气相色谱仪中分析，色

谱图见图 1。由图可知, 桉油精、樟脑、龙脑的保留时间分别为 13.441、18.575、19.451 min, 空白对照溶液在相应位置处无吸收峰, 即对样品含有量测定无干扰, 专属性良好。

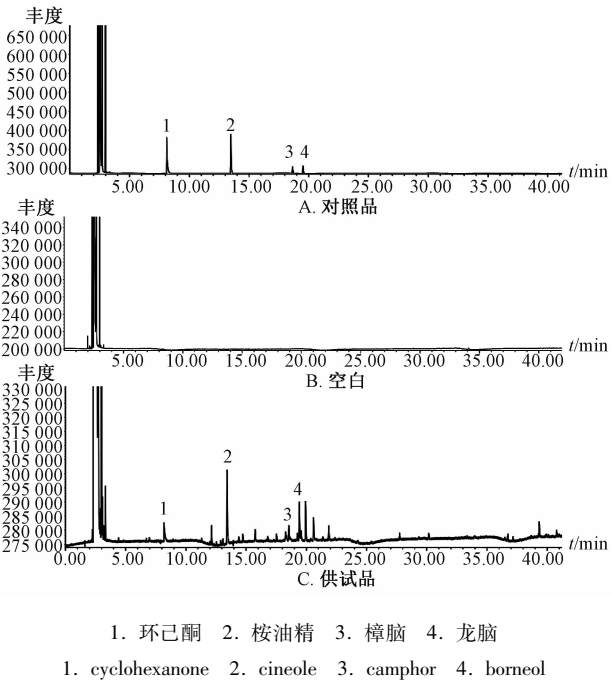


图 1 各成分 GC 色谱图

Fig. 3 GC chromatograms of various constituents

2.2.3.2 线性关系考察 按“2.2.2.2”项下方法制得含桉油精 1 009.6、504.8、252.4、126.2、63.10、31.55 $\mu\text{g/mL}$, 樟脑 204.0、102.0、51.00、25.50、12.75、6.375 $\mu\text{g/mL}$, 龙脑 211.2、105.6、52.80、26.40、13.20、6.600 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 以对照品与内标峰面积之比为纵坐标 (Y), 对照品质量浓度为横坐标 (X) 进行线性回归, 结果见表 5, 可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 5 各成分线性关系

Tab. 5 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	R^2	线性范围/ ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
桉油精	$Y=0.003\ 6X+0.005\ 82$	0.999 9	5.000~1 009.6
樟脑	$Y=0.003\ 56X+0.002\ 19$	0.999 9	4.510 9~204.0
龙脑	$Y=0.003\ 81X+0.002\ 8$	0.999 9	4.410 1~211.2

2.2.3.3 最低检测限及定量限 取各对照品贮备液逐级稀释, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 以 $S/N=3$ 为检测限, $S/N=10$ 为定量限, 测得桉油精、樟脑、龙脑检测限分别为 1.500、1.236、1.102 5 $\mu\text{g/mL}$, 定量限分别为 5.000、4.510 9、4.410 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.3.4 精密度试验 取对照品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下 1 d 内重复测定 5 次, 计算日内精密度; 连续测定 5 d, 计算日间精密度。结果, 桉油精、樟脑、龙脑日内峰面积 RSD 分别为 0.31%、0.43%、0.44%, 日间峰面积 RSD 分别为 0.83%、0.64%、1.20%, 表明该方法精密度良好。

2.2.3.5 重复性试验 取脂质载体 (批号 20160327-1) 适量, 按“2.2.2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 测得桉油精、樟脑、龙脑与环己酮峰面积之比 RSD 分别为 0.81%、1.57%、2.08%, 表明该方法重复性良好。

2.2.3.6 加样回收率试验 精密量取空白脂质载体 2 mL, 置于 20 mL 锥形瓶中, 精密加入低、中、高质量浓度对照品溶液, 平行 3 份, 按“2.2.2.3”项下制备供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定。结果, 桉油精、樟脑、龙脑平均加样回收率分别为 97.90%、98.17%、97.33%, RSD 分别为 3.37%、2.25%、0.86%。

2.2.4 样品含有量测定 取批号 20160406-6、20160406-7、20160406-8 的脂质载体, 按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 计算含有量, 结果见表 6。

表 6 各成分含有量测定结果 ($n=3$)

Tab. 6 Results of content determination of various constituents ($n=3$)

批号	桉油精/%	樟脑/%	龙脑/%
20160406-6	15.96	2.65	5.90
20160406-7	16.04	3.65	5.95
20160406-8	17.01	3.67	5.92
$\bar{x}\pm s$	16.34 ± 0.58	3.32 ± 0.58	5.92 ± 0.025

2.3 制剂学评价

2.3.1 外观、粒径及 Zeta 电位 制备 3 批脂质载体, 批号为 20160327-1、20160327-2、20160327-3, 外观呈淡绿色, 清澈透明, 在阳光下有光束, 表明制剂具有丁达尔效应, 粒径及 Zeta 电位见表 7, 可知制剂分布均一, 体系稳定。

表 7 脂质载体粒径及 Zeta 电位 ($n=3$)

Tab. 7 Particle sizes and Zeta potentials of lipid carriers ($n=3$)

批号	平均粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV
20160327-1	72.18	0.278	-29.8
20160327-2	70.47	0.273	-30.4
20160327-3	74.34	0.269	-32.5
$\bar{x}\pm s$	72.33 ± 1.93	$0.273\pm0.004\ 5$	-30.59 ± 1.42

2.2.3.2 包封率及载药量^[10] 制备 3 批脂质载体, 批号分别为 20160418-1、20160418-2、20160418-3。精密量取脂质载体 2 mL, 置于 500 Da 超滤管内管中, 8 000 r/min 离心 20 min, 收集纳米粒, 按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下测定, 记录桉油精、樟脑、龙脑、

内标物峰面积, 并代入“2.2.3.2”项下标准曲线测定质量浓度, 计算包封率, 公式为包封率 = $\frac{\text{包封药量}}{\text{总药量}} \times 100\%$, 再计算载药量, 公式为载药量 = $\frac{\text{包封药量}}{\text{脂质质量} + \text{复合乳化剂质量} + \text{包封药量}} \times 100\%$, 结果见表 8, 均符合《中国药典》要求^[11]。

表 8 脂质载体包封率和载药量 (n=3)
Tab. 8 Entrapment efficiencies and drug loadings of lipid carriers (n=3)

批号	桉油精		樟脑		龙脑	
	包封率/%	载药量/%	包封率/%	载药量/%	包封率/%	载药量/%
20160418-1	90.49	7.68	87.38	1.83	95.83	3.21
20160418-2	84.78	7.94	82.78	1.88	89.38	3.17
20160418-3	87.19	9.13	89.20	2.29	91.16	3.76
$\bar{x} \pm s$	87.49 ± 2.87	8.25 ± 0.77	86.45 ± 3.31	2.00 ± 0.25	92.12 ± 3.33	3.38 ± 0.33

2.4 体外释放度实验^[12-13] 采用 pH 7.4 磷酸盐缓冲液 + 10% 乙醇作为释放介质, 选用分子截留量 8 000 Da 的透析袋, 分别放入 2.0 mL 脂质载体 (批号 20160423) 和 10.70 mg 挥发油, 两端用透析夹夹紧至不渗漏。精密量取释放介质 30 mL 于 100 mL 溶出杯中, 将透析袋移入其中, 密封杯口, 控制温度 (37 ± 0.5)℃, 转速 180 r/min, 于 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60、72、120 h 取样 2 mL, 并补充等量透析介质, 5 mL 正己烷萃取挥发油, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 测定桉油精质量浓度, 以时间为横坐标, 累积释放率为纵坐标, 绘制释放曲线, 结果见图 2。由图可知, 脂质载体释放速率比原料药慢, 最终释放度为 61.12%, 而原料药为 72.46%, 表明其具有缓释作用。

2.5 初步稳定性实验 取脂质载体 3 批, 封装于洁净的西林瓶中, 避光放置在 4、25℃ 各 3 个月, 第 0、7、15、30、60、90 天取样, 检测粒径、PDI、

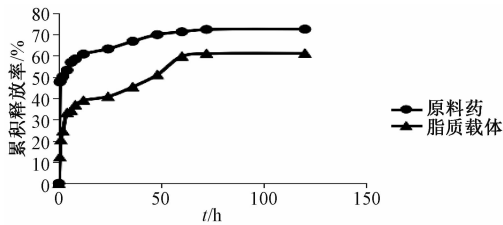


图 2 体外释放度曲线
Fig. 2 Curves for in vitro release rates

Zeta 电位、包封率和载药量, 结果见表 9。由表可知, 在 4℃ 下, 30 d 前各指标无明显变化, 而 30 d 后平均粒径和 PDI 略微增大, 包封率、载药量、各成分含有量下降程度逐渐明显; 在 25℃ 下, 各指标变化明显, 在 90 d 时平均粒径增大到 2.42 倍, Zeta 电位绝对值减小到 16.3 mV, 包封率下降到 23.87%, 表明纳米粒已经严重被破坏。因此, 脂质载体较适合在 4℃ 下冷藏保存。

表 9 初步稳定性实验结果
Tab. 9 Results of preliminary stability tests

温度/℃	时间/d	平均粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV	包封率/%	载药量/%	桉油精/%	樟脑/%	龙脑/%
4	0	60.79	0.285	-33.7	87.88	8.87	15.58	3.54	6.22
	7	61.83	0.287	-32.7	83.56	8.42	14.71	3.47	5.55
	15	63.86	0.291	-31.3	82.98	8.30	13.60	3.14	5.41
	30	67.32	0.297	-30.6	80.25	7.81	11.99	2.83	5.02
	60	70.98	0.309	-25.6	75.76	7.02	10.18	2.07	4.44
	90	80.25	0.324	-23.2	63.23	6.08	8.66	1.98	3.81
25	0	62.33	0.281	-32.9	98.05	8.88	15.60	3.23	6.88
	7	63.10	0.299	-32.7	83.34	6.95	11.96	3.13	6.86
	15	67.58	0.340	-25.7	75.17	6.01	10.24	2.83	5.45
	30	70.24	0.405	-21.4	62.55	5.85	9.95	2.57	4.73
	60	90.33	0.492	-19.1	38.75	3.71	6.16	1.77	4.33
	90	150.80	0.535	-16.3	23.87	2.56	5.11	1.26	3.27

3 讨论

在艾叶挥发油纳米结构脂质载体制备过程中，要控制加热温度在固体脂质熔点以上，以防止乳化时脂质凝固。固体脂质熔点是影响药物包封率的主要因素之一^[14]，本实验所用固体脂质是单硬脂酸甘油酯，熔点 60 ℃，故选择温度为 65 ℃。

乳化剂的种类对粒径具有较大影响，混合使用时可增加 Zeta 电位，使系统更加稳定。本实验采用蛋黄卵磷脂和泊洛沙姆 188 作为混合乳化剂，前者可以在液滴表面形成稳定的界面膜，放置更加稳定；后者为非离子型的聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物，并且聚氧乙烯链段具有亲水性，聚氧丙烯链段具有疏水性，能改变纳米粒表面疏水性，使脂质载体稳定性增加^[15]。

包封率与载药量是评价制剂质量的重要参数，测定方法有很多，如透析法、超速离心法、葡聚糖凝胶树脂法、超滤法等。本实验曾采用凝胶树脂法，但游离药物无法与包封药物很好地分离开；高速离心法离心时间过长，导致温度升高，容易破坏纳米粒；当选用合适的超滤管时，超滤法可以完全分离出游离药物，使测定结果更加准确。

另外，艾叶挥发油具有抗乙肝病毒活性，而纳米结构脂质载体有着被动靶向作用，故艾叶挥发油纳米结构脂质载体是否具有肝靶向性值得进一步研究。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：89.
[2] 景治中，赵媛媛，吴艺林. 艾叶挥发油的化学成分分析 [J]. 分析测试学报，2001，20(增刊)：92-93.
[3] 谢志美，蒋玉仁. 艾叶挥发油提取实验及分析 [J]. 湖南工业大学学报，2010，24(5)：27-32.

[4] 徐巧萍，王 砚，唐法娣，等. 1, 8-桉油精对卵白蛋白致哮喘豚鼠的气道高反应性和炎症的抑制作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志，2010，24(1)：35-43.
[5] 赵志鸿，王丽阳，郑立运，等. 艾叶挥发油对 HBV 的抑制作用 [J]. 郑州大学学报（医学版），2015，50(2)：301-304.
[6] Pardeike J, Hommoss A, Müller R H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products [J]. *Int J Pharm*, 2009, 366(1-2)：170-184.
[7] 郑 娟，沈成英，庞建云，等. 丹参酮 II_A 纳米结构脂质载体的处方优化及其体外透皮研究 [J]. 中国中药杂志，2016，41(17)：3232-3238.
[8] Michele T, Francesca D, Otto C. Preparation of solid lipid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique [J]. *Int J Pharm*, 2003, 257(1-2)：153-160.
[9] 熊 莹，吴铁军，滕 佳，等. 毛细管 GC 法同时测定艾叶油中桉油精、樟脑和龙脑的含量 [J]. 华中师范大学学报（自然科学版），2014，48(2)：224-227.
[10] Westesena K, Bunjesa H, Kochb M H J. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential [J]. *J Control Release*, 1997, 48(2-3)：223-236.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版二部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：371.
[12] You J, Cui F D, Han X, *et al.* Study of the preparation of sustained-release microspheres containing zedoary turmeric oil by the emulsion-solvent-diffusion method and evaluation of the self-emulsification and bioavailability of the oil [J]. *Colloid Surf B Biointerfaces*, 2006, 48(1)：35-41.
[13] 方 敏. 姜黄素纳米结构脂质载体的制备及其靶向性研究 [D]. 武汉：华中科技大学，2013.
[14] 于 莲，杨金儒，刘 洋，等. 槲皮素纳米结构脂质载体的制备及理化性质研究 [J]. 中国中药杂志，2013，38(8)：1151-1155.
[15] 高国太，周 蕾. 姜黄素纳米结构脂质载体的制备及其理化性质考察 [J]. 中国医院用药评价与分析，2016，16(S1)：3-5，8.