

cancer drugs[J]. *J Control Release*, 2009, 140(3): 294-300.

[15] Song X R, Zhao Y, Wu W B, *et al.* PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: systematic study of particle size and drug entrapment efficiency[J]. *Int J Pharm*, 2008, 350(1-2): 320-329.

[16] Song X R, Cai Z, Zheng Y, *et al.* Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of vincristine and verapamil in PLGA nanoparticles [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37 (3-4): 300-305.

[17] Kogan G, Soltés L, Stern R, *et al.* Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications[J]. *Biotechnol Lett*, 2007, 29(1): 17-25.

[18] Morra M. Engineering of biomaterials surfaces by hyaluronan

[J]. *Biomacromolecules*, 2005, 6(3): 1205-1223.

[19] Prestwich G D, Kuo J W. Chemically-modified HA for therapy and regenerative medicine[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, 9 (4): 242-245.

[20] Prestwich G D, Shu X Z, Liu Y, *et al.* Injectable synthetic extracellular matrices for tissue engineering and repair[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 585: 125-133.

[21] Kim J, Lee J, Lee Y M, *et al.* Andrographolide-loaded polymerized phenylboronic acid nanoconstruct for stimuli-responsive chemotherapy[J]. *J Control Release*, 2017, 259: 203-211.

[22] 吴甜甜. 穿心莲二萜内酯有效部位大鼠体内药物动力学研究[D]. 开封: 河南大学, 2018.

壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球的制备

林欣雨, 李瑶琦, 周 瑾, 罗 超*

(绍兴文理学院元培学院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: **目的** 制备壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球。**方法** 以壳聚糖为载体, 通过 SPG 膜乳化技术制备缓释微球。以交联剂用量、混合搅拌时间、体系温度为影响因素, 包封率为评价指标, 星点设计-效应面法优化制备工艺。傅立叶变换红外光谱 (FT-IR)、X 射线衍射 (XRD)、扫描电子显微镜 (SEM) 进行表征。膜透析法考察体外释药行为后, 拟合动力学模型。**结果** 最佳条件为交联剂用量 8 mL, 混合搅拌时间 112 min, 体系温度 44 ℃, 包封率 80.6%, 载药量 13.89%。所得微球在 2 种 pH 值 (1.2、7.4) 下具有良好的缓释性能, 释放均符合 Peppas 模型和 non-Fickian 扩散。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于制备包封率高、缓释性能良好的壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球。

关键词: 壳聚糖; 盐酸小檗碱; 缓释微球; 制备; SPG 膜乳化技术

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)11-2560-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.002

Preparation of chitosan/berberine hydrochloride sustained-release microspheres

LIN Xin-yu, LI Yao-qi, ZHOU Jin, LUO Chao*

(Shaoxing University Yuanpei College, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: AIM To prepare chitosan/berberberine hydrochloride sustained-release microspheres. **METHODS** With chitosan as a carrier, the microspheres were prepared by SPG membrane emulsification technology. With cross-linking agent consumption, mixing time and system temperature as influencing factors, encapsulation efficiency as an evaluation index, the preparation process was optimized by central composite design-response surface method. The characterization was performed by Fourier transform-infrared spectroscopy (FT-IR), X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscopy (SEM). The *in vitro* drug release behaviors were investigated by

收稿日期: 2019-01-30

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LQ16H310002); 浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划 (2017R428030); 绍兴市科技计划项目 (2018C30008)

作者简介: 林欣雨 (1999—), 女, 从事药物缓控释载体材料研究。E-mail: pretty_lin_xin_yu@163.com

* 通信作者: 罗 超 (1985—), 男, 博士生, 讲师, 从事药物缓控释载体材料研究。Tel: (0575) 88345726, E-mail: luofish01@163.com

membrane dialysis method, after which dynamic model was fitted. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 8 mL for cross-linking agent consumption, 112 min for mixing time, and 44 °C for system temperature, the encapsulation efficiency and drug loading were 80.6% and 13.89%, respectively. The obtained microspheres demonstrated good sustained-release performance at two pH values (1.2, 7.4), whose release accorded with Peppas model and non-Fickian diffusion. **CONCLUSION** This stable and reliable method can be used for the preparation of chitosan/berberine hydrochloride sustained-release microspheres with high encapsulation efficiency and good sustained-release performance.

KEY WORDS: chitosan; berberine hydrochloride; sustained-release microspheres; preparation; SPG membrane emulsification technology

微球是指药物分散或被吸附在高分子、聚合物基质中而形成的微粒分散体系,可提高稳定性,降低刺激性,控制释放,并具有被动靶向性,是现代药物传递系统的主要载体形式之一^[1]。目前,制备微球的方法主要有相转变法^[2]、乳化交联法^[3]、喷雾干燥法^[4]、膜乳化法等,其中膜乳化法以无机微孔膜(SPG)为介质,利用膜微孔分离和毛细管作用原理,通过在膜一侧施加压力使分散溶液透过膜孔,以微小液滴的形式分散在与其不相溶的溶液而形成乳液^[5],从而交联固化形成微球,该方法反应条件温和,操作简便,易于规模化生产,重复性好。

壳聚糖是自然界储量仅次于纤维素的天然高分子多糖,由虾、蟹等甲壳动物外壳的甲壳素脱乙酰化而得^[6],具有良好的生物相容性、生物可降解性、生物粘附性,是组织工程材料和药物缓控释载体材料的主要基质成分^[7-8],可制成微球^[3]、纳米粒^[9]、水凝胶^[10]、微凝胶^[11]等多种不同特性的材料。壳聚糖微球可通过包覆^[4]、吸附^[3]、共聚^[12]等多种手段负载药物,并具有理想的缓控释性能、黏膜粘附性,可提高药物在体液环境中的稳定性和生物利用度。本实验采用SPG膜乳化法制备壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球,并优化制备工艺,表征理化特性,研究缓释性能,以期为相关研究提供依据。

1 材料

壳聚糖(脱乙酰度95%,分子量 1.2×10^5 ,浙江澳兴生物技术有限公司);盐酸小檗碱原料药(含量>98%,郑州丰冠化工产品有限公司);盐酸小檗碱对照品(江苏永健医药科技有限公司,批号200351-161107);司盘-80(上海萨恩化学技术有限公司)。戊二醛(东京仁成工业株式会社)。乙腈为色谱纯;其余试剂均为分析纯。

Waters e2695-2489 型高效液相色谱仪(美国

Waters 公司); Nicolet 740 型红外光谱仪(美国 Thermo 公司); X'Pert PRO 型 X 射线衍射仪(荷兰 PNAlytical 公司); JSM-6360LV 型扫描电子显微镜(日本电子株式会社); FD-1 A-50 型冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司);高效手动膜乳化器(日本 SPG Technology 公司)。

2 方法与结果

2.1 微球制备 将 1 g 壳聚糖溶于 50 mL 2% 醋酸中,配制成 2% 溶液,在一定温度下将 200 mg 盐酸小檗碱溶于其中,持续搅拌一定时间,作为水相,并以 10 倍体积液体石蜡-环己烷(7:5)混合液为油相,2% 司盘-80 为乳化剂。在相同温度下,通过 50 μm SPG 膜乳化器将水相压入到油相中,形成 W/O 型乳液,再加入一定量戊二醛交联 1 h,离心收集微球,分别用乙醇、纯水洗涤,真空冷冻干燥,即得。

2.2 含有量测定

2.2.1 色谱条件 SunFire C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相乙腈-0.5% 磷酸(30:70,三乙胺调 pH 至 3);体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 °C;检测波长 345 nm;进样量 20 μL 。

2.2.2 线性关系考察 精密称取盐酸小檗碱对照品 10 mg,蒸馏水溶解并定容于 100 mL 棕色量瓶中,配制成 0.1 g/L,蒸馏水进一步稀释至 1.0、2.0、5.0、10.0、15.0、20.0 mg/L,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以峰面积积分值(Y)对溶液质量浓度(X)进行回归,得方程为 $Y = 6\,139.2X - 3\,897.2$ ($R^2 = 0.999\,9$),在 1~20 mg/L 范围内线性关系良好。

2.2.3 精密密度试验 1.0、10.0、20.0 mg/L 盐酸小檗碱对照品溶液在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,在同 1 d 内重复 6 次,测得盐酸小檗碱峰面积 RSD 分别为 1.1%、2.0%、1.2%,表明仪器精密密度良好。

2.2.4 稳定性试验 10.0 mg/L 盐酸小檗碱对照品溶液于 0、2、4、6、8、12、24 h 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得盐酸小檗碱峰面积 RSD 为 1.1%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.5 加样回收率试验 配制含盐酸小檗碱 9.6、9.3、9.7、10.5、10.6、10.2 mg/L 的载药微球溶出样品溶液 10 mL，加入对照品溶液(含 10.0 mg/L 盐酸小檗碱) 10 mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得平均加样回收率为 99.12%，RSD 为 1.53%。

2.2.6 专属性考察 制备盐酸小檗碱对照品溶液、盐酸小檗碱原料药溶液、空白壳聚糖微球浸出液、载药壳聚糖微球浸出液（释放度检测样品），在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，色谱图见图 1。由图可知，载体材料对盐酸小檗碱检测没有影响，该方法专属性良好。

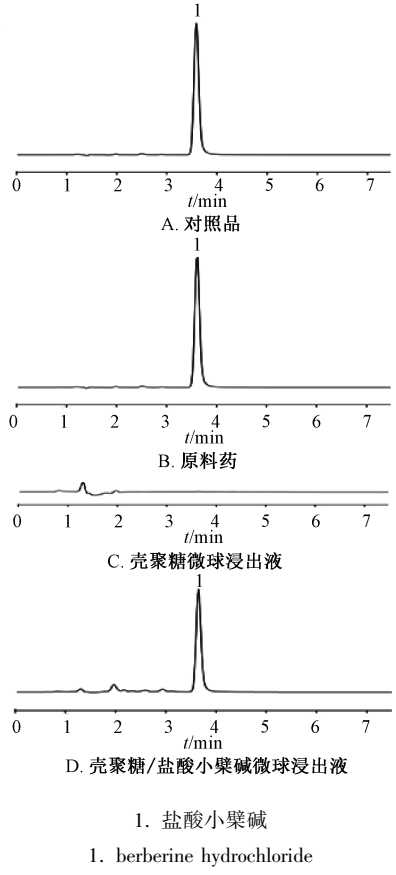


图 1 盐酸小檗碱 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of berberine hydrochloride

2.3 包封率、载药量测定 取适量载药微球加到甲醇中，密封超声 1 h，10 000 r/min 离心 30 min 以使盐酸小檗碱全部溶出，上清液加甲醇定容到 100 mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，按下式计算载药量、包封率。

$$\text{载药量} = \frac{\text{封装进微球的盐酸小檗碱质量}}{\text{载药微球的总质量}} \times 100\%$$
$$\text{包封率} = \frac{\text{封装进微球的盐酸小檗碱质量}}{\text{投入体系的盐酸小檗碱总质量}} \times 100\%$$

2.4 制备工艺优化^[13] 根据预实验（单因素试验）结果，选择对载药微球制备影响较大的交联剂用量（X₁）、混合搅拌时间（X₂）、体系温度（X₃）作为影响因素，包封率（Y）作为评价指标，星点设计-效应面法进行优化，结果见表 1。再通过 Design-Expert 8.0.6.1 软件进行拟合，得到回归方程为 $Y = -260.46 + 33.791\,25X_1 + 1.976\,94X_2 + 4.259\,50X_3 - 0.020\,312X_1X_2 + 0.022\,5X_1X_3 - 7.875 \times 10^{-3}X_2X_3 - 1.975\,62X_1^2 - 6.564\,06 \times 10^{-3}X_2^2 - 0.040\,775X_3^2$ ，方差分析见表 2。

表 1 试验设计与结果

Tab. 1 Design and results of tests				
试验号	X ₁ 交联剂/ mL	X ₂ 混合搅拌 时间/min	X ₃ 体系 温度/℃	Y 包封率/%
1	10	120	30	67.2
2	6	120	50	70.3
3	8	160	50	65.1
4	10	80	40	71.6
5	8	80	50	74.7
6	6	120	30	68.5
7	10	120	50	70.8
8	8	120	40	79.4
9	8	160	30	64.8
10	6	80	40	62.8
11	10	160	40	59.5
12	6	160	40	57.2
13	8	120	40	83.5
14	8	120	40	80.9
15	8	120	40	81.2
16	8	120	40	80.9
17	8	80	30	61.8

表 2 方差分析

Tab. 2 Analysis of variance					
来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 057.82	9	117.54	16.65	0.000 6
A	13.26	1	13.26	1.88	0.212 8
B	73.81	1	73.81	10.46	0.014 4
C	43.25	1	43.25	6.13	0.042 5
AB	10.56	1	10.56	1.50	0.260 8
AC	0.81	1	0.81	0.11	0.744 7
BC	39.69	1	39.69	5.62	0.049 5
A ²	262.95	1	262.95	37.25	0.000 5
B ²	464.43	1	464.43	65.79	<0.000 1
C ²	70.00	1	70.00	9.92	0.016 2
残差	49.42	7	7.06	—	—
拟失项	40.71	3	13.57	6.23	0.054 7
纯误差	8.71	4	2.18	—	—
总差	1 107.24	16	—	—	—

由表2可知,模型 $P=0.0006<0.05$,表明其稳定可靠;复相关系数 $R^2=0.9554$,表明模型拟合度良好,能准确预测实际情况;校正决定系数 $R^2_{\text{adj}}=0.8980$,表明模型能解释89.80%响应值的变化;各因素失拟项 $P>0.05$,表明拟合方程准确性良好;各因素影响程度依次为 $X_2>X_3>X_1$, X_2 、 X_3 、 X_2X_3 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 有显著影响($P<0.05$)。

响应面分析见图2。通过Design-Expert 8.0.6.1软件,得到最优工艺为交联剂用量8.23 mL,混合搅拌时间111.63 min,体系温度43.72℃,包封率82.00%,考虑到实际可操作性,将其修正为交联剂用量8 mL,混合搅拌时间112 min,体系温度44℃。

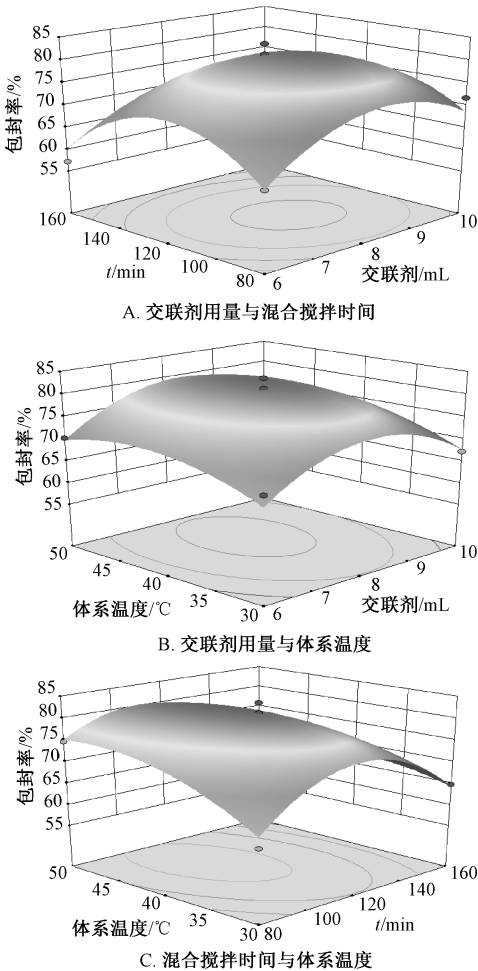


图2 各因素响应面图
Fig. 2 Resonse surface plots for various factors

然后,按照优化工艺进行3批验证试验,结果见表3,可知包封率与预测值82.00%相当(相对误差1.67%),表明工艺稳定可行,模型预测性良好。

表3 验证试验结果 (n=3)

Tab. 3 Results of verification tests (n=3)		
批次	包封率/%	载药量/%
1	80.2	13.82
2	81.8	14.06
3	79.9	13.78
平均值	80.6	13.89

2.5 微球表征

2.5.1 扫描电子显微镜 (SEM) 取适量微球均匀铺在粘有导电胶的铜块表面,喷金处理后进行观察,结果见图3。由图可知,微球呈规则球形,表面较光滑,大部分粒径在50 μm左右。

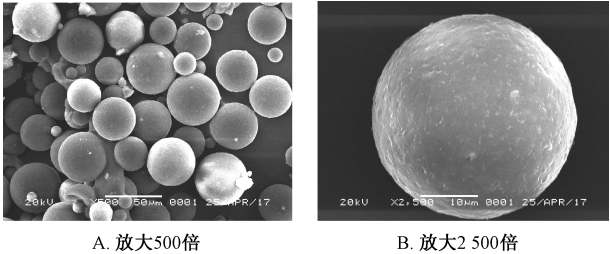
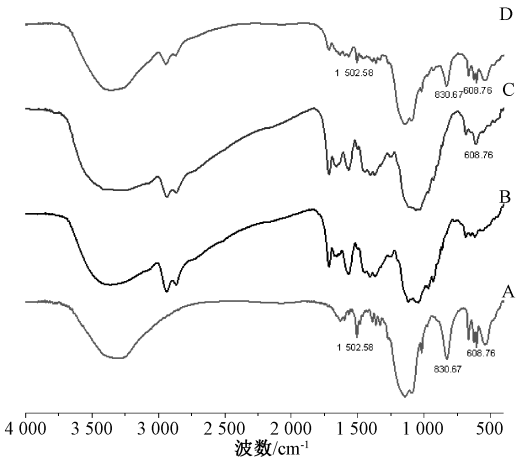


图3 微球 SEM 图
Fig. 3 SEM images for microspheres

2.5.2 傅立叶变换红外光谱 (FT-IR) KBr 将盐酸小檗碱、壳聚糖微球、载药微球、物理混合物分别压片,在4 000~400 cm⁻¹处测定红外光谱,结果见图4。由图可知,盐酸小檗碱1 623、1 503 cm⁻¹附近是芳环骨架振动带^[14];壳聚糖微球除了壳聚糖特征峰(如3 400 cm⁻¹的O-H和N-H伸缩振动峰,1 573 cm⁻¹的N-H面内弯曲振动峰,1 046 cm⁻¹的C-O伸缩振动峰)^[15]外,还有因戊二醛交联而引入的C-H伸缩振动峰2 941 cm⁻¹(-CH₃)和2 865 cm⁻¹(-CH₂);物理混合物可见明显的盐酸小檗碱、壳聚糖微球特征峰叠加;载药微粒除了608 cm⁻¹处有盐酸小檗碱特征峰外,其余特征峰明显减弱,表明微球实现了壳聚糖对盐酸小檗碱的包覆,使后者较好地分散在微球内部。

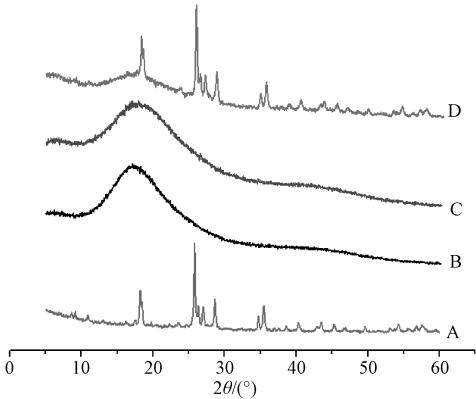
2.5.3 X射线衍射分析 (XRD) 图5显示,盐酸小檗碱在18.29°、25.83°、28.64°、35.42°处有尖锐、狭窄的衍射峰,显示出典型晶体结构^[14];壳聚糖微球只在17°附近有1个较宽的特征峰;载药微球除了26°附近有1个较弱的盐酸小檗碱特征峰外,其余均被壳聚糖微球特征图谱掩盖;物理混合物可见明显的盐酸小檗碱、壳聚糖微球特征峰叠加,表明微球较好地包覆了盐酸小檗碱。

2.6 体外释放行为考察 以0.1 mol/L 盐酸(pH=1.2)、磷酸盐缓冲液(pH=7.4)为溶出介



注：A~D 分别为盐酸小檗碱、壳聚糖微球、载药微球、物理混合物

图 4 样品 FT-IR 图
Fig. 4 FT-IR spectra for samples



注：A~D 分别为盐酸小檗碱、壳聚糖微球、载药微球、物理混合物

图 5 样品 XRD 图
Fig. 5 XRD patterns for samples

质，取相当于盐酸小檗碱质量 100 mg 的载药微球，分散于 5 mL 溶出介质后装入透析袋内（截留分子量 10 000 Da），置于 95 mL 相同溶出介质中，（37±0.5）℃ 恒温水浴振荡（100 r/min），于

0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h 各取样 2 mL，并补充相同体积空白介质，0.22 μm 微孔滤膜过滤，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算累

积释放率 Q ，公式为 $Q = \frac{C_n V + V_i \sum_{i=1}^{n-1} C_i}{W} \times 100\%$ ，

其中 W 为盐酸小檗碱投入量， C_n 为第 n 个取样点溶液质量浓度， C_i 为第 $n-1$ 个取样点溶液质量浓度， V 为溶出介质总体积， V_i 为取样体积。结果见图 6。

由图可知，微球在 2 种释放介质中显示出良好的缓释性能，其中在 0.1 mol/L 盐酸（pH=1.2）中释放更慢，24 h 内累积释放率仅为 77.8%，而在磷酸盐缓冲液（pH=7.4）中达 85.7%。同时，均未出现明显突释现象，0.5 h 内释放率分别为 4.8%、5.3%。

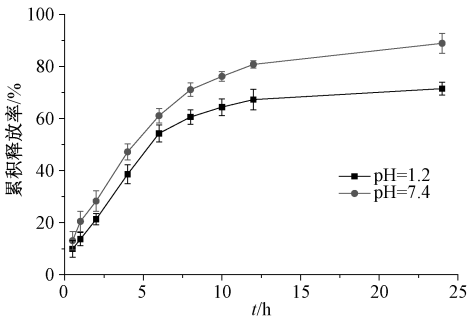


图 6 微球体外释药曲线
Fig. 6 In vitro drug release curves for microspheres

2.7 释放动力学模型拟合 将微球体外释放数据分别以零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 模型进行拟合^[16]，结果见表 4。由表可知，微球在 2 种释放介质中均与 Peppas 模型拟合度最高， n 分别为 0.789 2、0.778 9，属于 non-Fickian 扩散^[17]。

表 4 微球模型拟合结果

Tab. 4 Results of model fitting of microspheres

模型	0.1 mol/L 盐酸 (pH=1.2)		磷酸盐缓冲液 (pH=7.4)	
	方程	R ²	方程	R ²
零级	$Q=3.258 7t+17.081 7$	0.777 7	$Q=3.560 5t+21.685 4$	0.733 0
一级	$\ln(1-Q)=-0.066 0t+4.454 6$	0.901 6	$\ln(1-Q)=-0.086 5t+4.406 7$	0.886 5
Higuchi	$Q=19.847 3t^{1/2}-6.827 1$	0.934 5	$Q=22.039 6t^{1/2}-5.301 1$	0.909 8
Peppas	$Q=9.331 5t^{0.789 2}$	0.966 0	$Q=11.166 9t^{0.778 9}$	0.955 1

3 讨论

中药单体活性成分的开发与利用是中医药走向现代化、国际化的重要基础，近几十年来青蒿素、小檗碱、穿心莲内酯、川芎嗪等一大批中药活性单

体成分已成为临床一线用药，并受到国际学界高度关注^[18]。然而，稳定性差、溶解度低等问题一直困扰着大部分中药单体活性成分的开发利用，如丹参酮ⅡA 在水中的溶解度仅为 2.8 ng/mL，半衰期

仅为 1~2 h^[19]，虽然纳米粒、脂质体、微球等现代制剂技术可在一定程度上克服这些困扰^[20]，但稳定性、溶解度问题依然突出。

生物碱是一类含氮的碱性有机化合物，是中药单体活性成分的重要组成部分，小檗碱、阿托品、茶碱、毛果芸香碱等已广泛应用与临床^[21]。但大多数生物碱几乎不溶或难溶于水，导致其很难与亲水性基质的水溶液共混制备药物载体，只能以毒性相对较高的疏水性基质或价格较高的两亲性基质作为载体。

壳聚糖是一种廉价易得、性能优越的亲水性药物缓控释载体基质材料，其分子中含有游离氨基，在酸性溶液中易成盐，呈阳离子性质，在酸性环境中的溶解度高于在中性环境中^[22]，与生物碱的溶解特性相似，常用稀盐酸或稀醋酸作为溶剂，其酸性溶液可促进生物碱溶解，有利于后者与其共混制备各类药物载体。SPG 膜乳化技术制备壳聚糖微球技术成熟，操作简便，制备条件温和，无需高温高压，不会破坏药物成分，而且载药量高，易于规模化生产。

本实验发现，壳聚糖/盐酸小檗碱缓释微球的最优制备工艺为交联剂用量 8 mL，混合搅拌时间 112 min，体系温度 44 ℃，包封率 80.6%，载药量 13.89%；微球在体外模拟胃液（pH = 1.2）、肠液（pH = 7.4）中都具有良好的缓释性能，持续释药时间超过 24 h，释放均符合 Peppas 模型和 non-Fickian 扩散。由此可知，该微球可提高生物碱类成分在体液环境中的稳定性，并能减缓血药浓度波动，降低给药频率，提高生物利用度，为相关缓控释制剂研发提供实验依据。

参考文献:

[1] Sokolik C G, Ben-Shabat-Binyamini R, Gedanken A, *et al.* Proteinaceous microspheres as a delivery system for carvacrol and thymol in antibacterial applications[J]. *Ultrason Sonochem*, 2018, 41: 288-296.

[2] dos Santos B R, Bacalhau F B, Pereira Tdos S, *et al.* Chitosan-montmorillonite microspheres: A sustainable fertilizer delivery system[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 127: 340-346.

[3] Wu J, Ding S, Chen J, *et al.* Preparation and drug release properties of chitosan/organomodified palygorskite microspheres [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 68: 107-112.

[4] Jiang W Z, Cai Y, Li H Y. Chitosan-based spray-dried mucoadhesive microspheres for sustained oromucosal drug delivery[J]. *Powder Technol*, 2017, 312: 124-132.

[5] Choi Y K, Poudel B K, Marasini N, *et al.* Enhanced solubility

and oral bioavailability of itraconazole by combining membrane emulsification and spray drying technique[J]. *Int J Pharm*, 2012, 434(1-2): 264-271.

[6] Muxika A, Etxabide A, Uranga J, *et al.* Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt 2): 1358-1368.

[7] Ahsan S M, Thomas M, Reddy K K, *et al.* Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 97-109.

[8] Pellá M C G, Lima-Tenório M K, Tenório-Neto E T, *et al.* Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 196: 233-245.

[9] Chanphai P, Tajmir-Riahi H A. Encapsulation of testosterone by chitosan nanoparticles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 535-541.

[10] Huang B, Liu M X, Zhou C R. Chitosan composite hydrogels reinforced with natural clay nanotubes[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 175: 689-698.

[11] Riederer M S, Requist B D, Payne K A, *et al.* Injectable and microporous scaffold of densely-packed, growth factor-encapsulating chitosan microgels [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 152: 792-801.

[12] Saranya T S, Rajan V K, Biswas R, *et al.* Synthesis, characterisation and biomedical applications of curcumin conjugated chitosan microspheres [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 227-233.

[13] 马亭云, 姜继宗, 张刘红, 等. 去氢骆驼蓬碱醇质体的制备及处方优化[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (8): 34-39.

[14] Guo S, Wang G H, Wu T, *et al.* Solid dispersion of berberine hydrochloride and Eudragit® S100: Formulation, physicochemical characterization and cytotoxicity evaluation [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2017, 40: 21-27.

[15] Liu Q, Xu M D, Wang Y D, *et al.* Co-immobilization of Pd and Zn nanoparticles in chitosan/silica membranes for efficient, recyclable catalysts used in ullmann reaction[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt 1): 575-583.

[16] Kassem A A, Abd El-Alim S H, Basha M, *et al.* Phospholipid complex enriched micelles: A novel drug delivery approach for promoting the antidiabetic effect of repaglinide[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 99: 75-84.

[17] Siepmann J, Peppas N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 48 (2-3): 139-157.

[18] 杨鸣华, 刘 伟, 孔令义. 基于中药有效单体成分的新药研究[J]. *世界科学技术 (中医药现代化)*, 2016, 18(3): 329-336.

[19] Luo C, Yang Q, Lin X, *et al.* Preparation and drug release property of tanshinone II A loaded chitosan-montmorillonite microspheres[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 721-729.

[20] Zhang J, Li Y, Fang X, *et al.* TPGS-g-PLGA/Pluronic F68

mixed micelles for tanshinone II A delivery in cancer therapy
[J]. *Int J Pharm*, 2014, 476(1-2): 185-198.

[21] 黄艳飞, 梁金秀, 宋慧鹏, 等. 生物碱防治非酒精性脂肪肝
病药理作用与机制的研究进展[J]. *药学进展*, 2018, 42
(10): 780-787.

[22] Luo C, Wu W, Lin X, *et al.* A novel tanshinone II A/chitosan
solid dispersion: Preparation, characterization and cytotoxicity
evaluation[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, 49: 260-267.

载柚皮素的牛血清白蛋白修饰 PLGA 纳米粒的制备

王建筑, 毕研平, 李 菲, 陈 莹
[山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 药学院, 山东 泰安 271016]

摘要: 目的 制备载柚皮素的牛血清白蛋白修饰聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒。方法 以牛血清白蛋白为乳化剂, 乳化-溶剂挥发法制备纳米粒。以超声功率、超声时间、牛血清白蛋白质量浓度、PLGA 质量浓度、油水相比例、投药量为影响因素, 粒径、PDI、包封率、载药量为评价指标, 单因素试验优化处方。透射电镜观察纳米粒形态和大小, 透析法测定其体外释药行为。**结果** 最优处方为超声功率 600 W, 超声时间 4 min, 牛血清白蛋白质量浓度 20 mg/mL, PLGA 质量浓度 12.5 mg/mL, 油水相比例 2 : 8, 投药量 5 mg。所得纳米粒呈球形和核-壳结构, 平均粒径为 (98.3±2.34) nm, PDI 为 0.149±0.012, 包封率约为 90%, 4 ℃ 下 14 d 内粒径、PDI、包封率、载药量无明显变化, 24 h 内累积释放度约为 80%。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于制备稳定性高、缓释作用明显的载柚皮素的牛血清白蛋白修饰 PLGA 纳米粒。

关键词: 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒; 柚皮素; 牛血清白蛋白; 制备; 乳化-溶剂挥发法

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)11-2566-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.003

Preparation of bovine serum albumin-modified PLGA nanoparticles loaded with naringenin

WANG Jian-zhu, BI Yan-ping, LI Fei, CHEN Ying
[School of Pharmaceutical Sciences, Shandong First Medical University (Shandong Provincial Academy of Medical Sciences), Tai'an 271016, China]

ABSTRACT: **AIM** To prepare the bovine serum albumin-modified poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles loaded with naringenin. **METHODS** With bovine serum albumin as an emulsifier, the nanoparticles were prepared by emulsion-solvent evaporation method. With ultrasonic power, ultrasonic time, bovine serum albumin concentration, PLGA concentration, oil-water phase ratio and drug-fed consumption as influencing factors, particle size, PDI, encapsulation efficiency and drug loading as evaluation indices, the formulaton was optimized by single factor test. The morphology and size of nanoparticles were observed by transmission electron microscope, and the *in vitro* drug release behaviors were determined by dialysis method. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 600 W for ultrasonic power, 4 min for ultrasonic time, 20 mg/mL for bovine serum albumin concentration, 12.5 mg/mL for PLGA concentration, 2 : 8 for oil-water phase ratio, and 5 mg for drug-fed consumption. The obtained spherical nanoparticles displayed core-shell structure, demonstrating the average particle size of (98.3±2.34) nm, PDI of 0.149±0.012, and encapsulation efficiency of about 90%. No obvious changes in particle size, encapsulation efficiency and drug loading were noticed within 14 d at 4 ℃, along with the accumulative

收稿日期: 2019-02-08
基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS594); 泰安市科技发展计划项目 (201730338)
作者简介: 王建筑 (1981—), 男, 讲师, 从事新型药物载体研究。Tel: (0538) 6229751, 13668681261, E-mail: wangjzh2004@126.com