

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

release rate of about 80% within 24 h. **CONCLUSION** This stable and reliable method can be used for the preparation of bovine serum albumin-modified PLGA nanoparticles loaded with naringenin, with high stability and obvious sustained-release effect.

KEY WORDS: poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles; naringenin; bovine serum albumin; preparation; emulsion-solvent evaporation method

柚皮素是二氢黄酮类化合物, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗癌、抗肿瘤、抗病毒等多种药理活性^[1-6], 但该成分脂溶性和水溶性均较差, 并且在家兔体内的生物利用度以游离柚皮素计算仅为 4%^[7], 体内吸收差、生物利用度低等因素使其临床应用受到一定限制^[8]。纳米给药系统因其微小的粒径和特殊的结构而具有一系列独特优势, 可通过不同载体来显著增加难溶性药物溶解性, 并提高其口服生物利用度, 此外还能明显改善释药特性。目前, 改善柚皮素溶解度、生物利用度的方法主要有固体脂质纳米粒^[9-10]、胶束^[11]、纳米乳^[12]等。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 是一类可降解的共聚物, 安全性高, 生物相容性良好^[13-14], 孙雅楠^[15]等采用纳米沉淀法结合脂质体挤压法成功制备了红细胞膜包裹 PLGA 纳米粒, 发现它具有明显的壳-核结构, 可使药物具有缓释作用, 而且体外毒性显著降低。目前, 制备 PLGA 纳米粒时需要加入适量稳定剂以防止自我聚集, 常用的有聚维酮 (PVP)、聚乙烯醇 (PVA) 等, 但这些稳定剂难以彻底清除, 而且对人体具有一定毒性。牛血清白蛋白是由疏水性氨基酸残基和亲水性氨基酸残基构成, 作为药物载体具有安全无毒、无免疫原性、生物相容性好等优点, 在体内具有天然独特的靶向性和缓释性。在采用乳化溶剂挥发法制备 PLGA 纳米粒过程中, 白蛋白可利用自身多个疏水性结合部位与疏水 PLGA 的结合, 从而起到“表面活性剂”的作用, 同时在纳米粒的表面利用二硫键作用形成交联结构, 包裹在纳米粒的表面而形成一层蛋白层^[16], 此外还可选择其作为稳定剂增加纳米粒稳定性。

本实验将制备载柚皮素的牛血清白蛋白修饰 PLGA 纳米粒, 既可增加药物溶解性, 又能利用微球缓释性来解决药效短、频繁给药的问题, 并对该纳米粒进行结构表征以确认其结构, 最后探究其体外释药行为, 为柚皮素临床应用奠定基础。

1 材料

柚皮素 (含有量 98%, 陕西慧科植物开发有

限公司)。聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) (50 : 50, 分子量 30 000 Da, 济南岱罡生物工程有限公司); 牛血清白蛋白 (合肥博美生物科技有限责任公司)。PC-2006 高效液相色谱仪 (大连依利特分析仪器有限公司); 激光粒度分析仪 (英国 Malvern 公司); IR Affinity-15 傅立叶变换红外光谱仪 (日本岛津公司); JY92-2D 超声波细胞粉碎机 (宁波新芝生物科技股份有限公司); 超滤管 (0.5 mL, 3 kD, 美国 Millipore 公司); 透析袋 (截留分子量 8 000~14 000 Da)。

2 方法

2.1 纳米粒制备 采用乳化溶剂挥发法制备。精密称取 4 mg 柚皮素和适量 PLGA, 溶于 2 mL 氯仿/乙醇 (4 : 1) 中作为油相, 在搅拌下将其缓慢滴加到 8 mL 20 mg/mL 牛血清白蛋白溶液中, 冰水浴探头超声 (600 W) 4 min 乳化分散, 形成 O/W 型纳米乳, 室温下置于电磁搅拌器上继续搅拌 4 h, 得到带有蓝色乳光半透明的胶体溶液, 再将其置于超速冷冻离心机内离心 (18 000×g) 30 min, 去离子水重新分散后冷冻干燥, 即得。

2.2 包封率、载药量测定

2.2.1 色谱条件 Hypersil ODS C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相 0.1% 磷酸-乙腈 (55 : 45); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 288 nm; 柱温 25 ℃; 进样量 20 μL。

2.2.2 方法学考察 精密称取柚皮素适量, 流动相配制成 2、4、8、16、32、64 μg/mL, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 以峰面积 (Y) 对溶液质量浓度 (X) 进行线性回归, 并测定其精密度和加样回收率。

2.2.3 测定方法 取纳米粒 6 mg, 加入 2 mL 纯水复溶, 取 0.4 mL 置于超滤管中, 3 000×g 离心 10 min, 取 100 μL 超滤液加 900 μL 甲醇适当稀释, HPLC 法测定未被 PLGA 包封的药量。另取复溶后 PLGA 纳米粒混悬液 100 μL, 加 900 μL 乙腈溶解破坏纳米粒涡旋 30 s, 超声 5 min, 15 000 r/min 高速冷冻离心 10 min 沉淀蛋白, 取上清液, HPLC 法测定柚皮素总药量。取适量混悬液

进行冷冻干燥，称定冻干品质量，按下式计算包封率、载药量。

包封率 = $[(m_{\text{总}} - m_{\text{包}}) / m_{\text{总}}] \times 100\%$ ，载药量 = $[(m_{\text{总}} - m_{\text{包}}) / m] \times 100\%$ 。其中， $m_{\text{包}}$ 为纳米粒中包裹药物量， $m_{\text{总}}$ 为总药量， m 为纳米粒总质量。

2.2.4 粒径、PDI 测定及形态观察 将复溶后的纳米粒用纯水适当稀释后，马尔文激光粒度分析仪测定其粒径和 PDI。再取适量滴在铜网上，纯水清洗，自然晾干后 2% 磷钼酸钠溶液负染，晾干后置于透射电镜（TEM）下观察纳米粒形态大小，并进行拍照。

2.2.5 稳定性考察 纳米粒冻干样品中加入纯水和磷酸盐缓冲液（pH=7.4）复溶，并稀释至制备时的浓度，冰箱冷藏室（4℃）中放置 14 d，观察其粒径、PDI、包封率变化。

2.2.6 体外释放行为 取纳米粒冻干粉加纯水复溶、柚皮素乙醇溶液各约 2 mL（均含柚皮素约 1 mg）加到处理好的透析袋中，两端扎紧，将其完全浸没到 37℃ 100 mL 体外释放液〔含 0.5% 吐温-80 的磷酸盐缓冲液（pH=7.4）〕中搅拌（100 r/min），于 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24 h 各取样 1 mL，并补充新鲜释放介质，微孔滤膜过滤，HPLC 法测定柚皮素含量，计算累积释放度。

3 结果

3.1 方法学考察 柚皮素回归方程为 $Y=48.39X+2.38$ （ $r=0.9993$ ），在 2~64 μg/mL 范围内呈良好的线性关系，而且该方法精密度（RSD<3%）和平均加样回收率（97%~103%，RSD<5%）均符合相关要求。

3.2 制备工艺优化

3.2.1 超声功率 选择 15 mg/mL 牛血清白蛋白溶液 8 mL 作为水相，25 mg PLGA（50：50）溶于 2 mL 氯仿/乙醇（4：1）中作为油相，超声时间 4 min，考察超声功率 400、500、600、700 W，结果见表 1。由表可知，随着超声功率增加粒径、PDI 呈减小趋势，但变化不明显，故选择 600 W 作为超声功率。

3.2.2 超声时间 选择“3.2.1”项下水相和油相，超声功率 600 W，考察超声时间 3、4、5、6 min，结果见表 2。由表可知，超声时间 4 min 后粒径、PDI 基本稳定，故选择 4 min 作为超声时间。

表 1 超声功率对粒径、PDI 的影响（ $n=3$ ）

Tab. 1 Effects of ultrasonic power on particle size and PDI（ $n=3$ ）

超声功率/W	粒径/nm	PDI
400	108.60	0.231
500	100.18	0.155
600	99.56	0.143
700	98.44	0.143

表 2 超声时间对粒径、PDI 的影响（ $n=3$ ）

Tab. 2 Effects of ultrasonic time on particle size and PDI（ $n=3$ ）

超声时间/min	粒径/nm	PDI
3	123.40	0.198
4	96.68	0.159
5	97.54	0.145
6	95.90	0.156

3.2.3 牛血清白蛋白质量浓度 选择“3.2.1”项下油相，水相体积 8 mL，超声功率 600 W，超声时间 4 min，考察牛血清白蛋白质量浓度 10、15、20、25 mg/mL，结果见表 3。由表可知，牛血清白蛋白质量浓度对粒径、包封率影响较大，可能是由于它作为表面活性剂，在油水两相乳化时会影响纳米乳形成，从而影响纳米粒质量，故选择 20 mg/mL 作为牛血清白蛋白质量浓度。

表 3 牛血清白蛋白质量浓度对粒径、PDI、包封率、载药量的影响（ $n=3$ ）

Tab. 3 Effects of bovine serum albumin concentration on particle size, PDI, encapsulation efficiency and drug loading（ $n=3$ ）

牛血清白蛋白/(mg·mL ⁻¹)	粒径/nm	PDI	包封率/%	载药量/%
10	121.5	0.209	70.38	10.05
15	105.0	0.174	83.98	11.99
20	95.8	0.145	90.93	12.99
25	93.2	0.160	85.86	12.26

3.2.4 PLGA 质量浓度 选择“3.2.1”项下水相，PLGA 溶于溶于氯仿/乙醇（4：1）中作为油相，超声功率 600 W，超声时间 4 min，考察 PLGA 质量浓度 50、25、12.5、6.25 mg/mL，结果见表 4。由表可知，低质量浓度（6.25 mg/mL）时粒径、包封率明显小于其他质量浓度；高质量浓度（25、50 mg/mL）时粒径明显大于中质量浓度（12.5 mg/mL），但包封率无明显变化，故选择 12.5 mg/mL 作为 PLGA 质量浓度。

3.2.5 油水相比比例 选择 20 mg/mL 牛血清白蛋白溶液作为水相，PLGA（50：50）溶于 2 mL 氯仿/乙醇（4：1）中作为油相，超声功率 600 W，

表 4 PLGA 质量浓度对粒径、PDI、包封率、载药量的影响 ($n=3$)

Tab. 4 Effects of PLGA concentration on particle size, PDI, encapsulation efficiency and drug loading ($n=3$)

PLGA/($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)	粒径/nm	PDI	包封率/%	载药量/%
6.25	80.53	0.123	70.35	10.05
12.5	97.03	0.149	90.65	12.95
25	113.2	0.167	91.23	13.03
50	119.2	0.195	92.01	13.14

超声时间 3 min，考察油水相比比例 2：5、2：8、2：11、2：14，结果见表 5。由表可知，当油水相比比例超过 2：8 时，粒径明显变小，而包封率在该比例时最高，故选择 2：8 作为油水相比比例。

表 5 油水相比比例对粒径、PDI、包封率、载药量的影响 ($n=3$)

Tab. 5 Effects of oil-water phase ratio on particle size, PDI, encapsulation efficiency and drug loading ($n=3$)

油水相比比例	粒径/nm	PDI	包封率/%	载药量/%
2：5	117.3	0.228	88.38	12.63
2：8	96.1	0.192	90.34	12.91
2：11	91.3	0.149	83.35	11.91
2：14	87.4	0.165	78.34	11.19

3.2.6 投药量 选择选择“3.2.1”项下水相和油相，油水相比比例 8：2，超声功率 600 W，超声时间 4 min，考察投药量 4、5、6、7 mg，结果见表 6。由表可知，投药量 4、5 mg 时，粒径小而均匀，包封率高；6 mg 时，包封率明显下降；7 mg 时，纳米粒出现明显的浑浊，离心后通过偏光显微镜发现它是由药物结晶造成的，故选择 5 mg 作为投药量。

表 6 投药量对粒径、PDI、包封率、载药量的影响 ($n=3$)

Tab. 6 Effects of drug-fed consumption on particle size, PDI, encapsulation efficiency and drug loading ($n=3$)

投药量/mg	粒径/nm	PDI	包封率/%	载药量/%
4	92.62	0.184	92.99	13.28
5	93.32	0.175	88.26	12.61
6	98.60	0.191	76.31	10.90
7	100.4	0.371	62.38	8.91

3.3 粒径、形态 纳米粒粒径为 (98.3 ± 2.34) nm，PDI 为 (0.149 ± 0.012) 。图 1 显示，纳米粒呈球形，具有明显的核-壳结构，形态规整，大小均匀，之间无粘连，粒径约为 100 nm 左右。

3.4 稳定性 表 7 显示，无论是在纯水还是在磷酸盐缓冲液 ($\text{pH}=7.4$) 中，纳米粒粒径、包封率

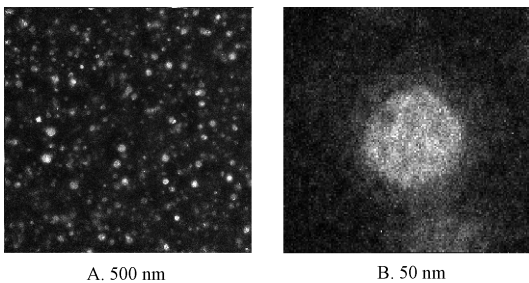


图 1 纳米粒 TEM 图

Fig. 1 TEM images for nanoparticles

均未发生明显变化，表明其稳定性良好。

表 7 纳米粒稳定性考察结果

Tab. 7 Results of stability investigation of nanoparticles

时间/d	粒径/nm	PDI	包封率/%	载药量/%
0	98.67	0.151	90.29	2.08
7	99.42	0.157	90.01	2.06
15	99.89	0.159	89.89	2.05

3.5 体外释放行为 图 2 显示，原料药能顺利通过透析袋，在 6 h 时已释放完全；纳米粒释药初期附着于其表面的药物快速释放，形成轻微突释效应，而后期释药平缓，在 24 h 时累积释放度约为 80%，呈现出明显的缓释效应。

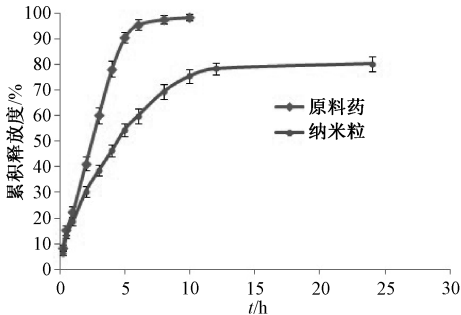


图 2 样品体外释药曲线

Fig. 2 In vitro drug release curves for samples

3.6 红外测定 将柚皮素、牛血清白蛋白、PLGA、纳米粒分别与溴化钾混合研磨后，通过红外可见分光光度计测定，结果见图 3。由图可知，纳米粒在 $\sim 1\,300\,\text{cm}^{-1}$ 处钝而弱的峰可能为 N-H， $\sim 1\,600\,\text{cm}^{-1}$ 处锐而强的峰可能为 C=O， $1\,500\sim 1\,400\,\text{cm}^{-1}$ 处吸收强度比较小的尖峰可能为 C=N；牛血清白蛋白吸收峰和纳米粒基本相似；PLGA 在 $\sim 2\,900\,\text{cm}^{-1}$ 处 2 个尖峰可能是乳酸中 C-H， $\sim 1\,700\,\text{cm}^{-1}$ 处 1 个强峰可能为 C=O， $\sim 1\,400\,\text{cm}^{-1}$ 处尖峰可能为 -OH；柚皮素杂峰比较多，在 $1\,629\,\text{cm}^{-1}$ 处出现明显尖峰，吸收强度较强，可能为苯环特征峰， $\sim 1\,600\,\text{cm}^{-1}$ 处最强尖峰为 C=O， $\sim 1\,100\,\text{cm}^{-1}$ 处 1 个吸收峰初步判断为 C-O-C，

3 200~3 000 cm^{-1} 处扁平峰为羟基。另外，通过峰形可观察到纳米粒与牛血清白蛋白的峰比较接近，表明在前者外层吸附着1层白蛋白。

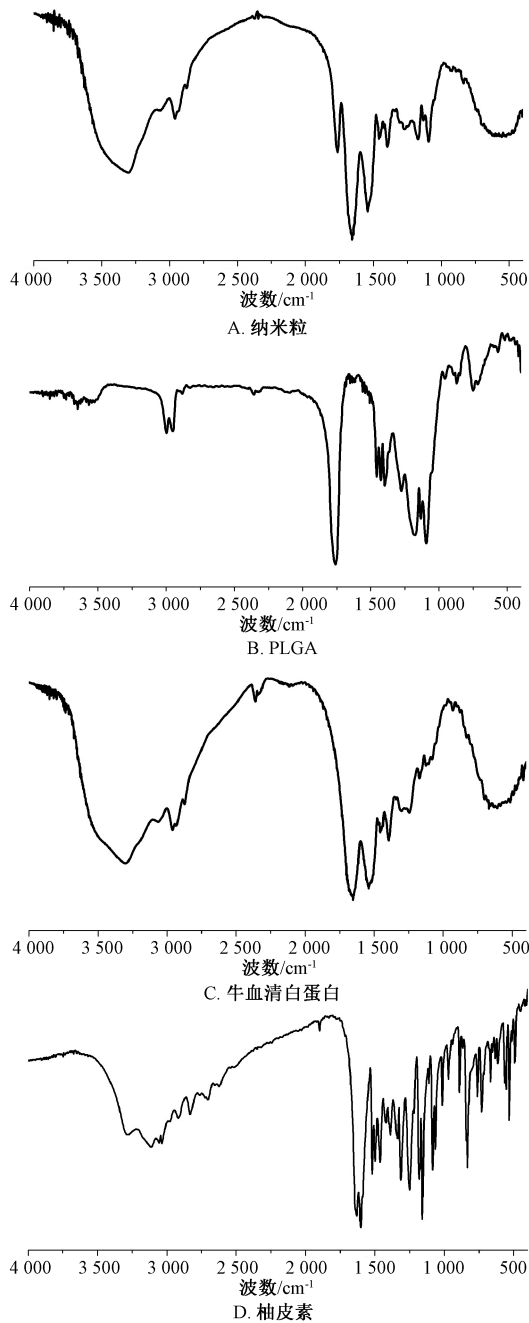


图3 样品红外光谱图
Fig. 3 Infrared spectra for samples

4 讨论及结论

乳化溶剂挥发法可分为两步，探头超声乳化制备初乳，以及搅拌下挥发有机溶剂，水油两相超声后形成纳米乳，由于溶剂挥发后纳米粒逐渐形成，故超声乳化过程对纳米粒形成及粒径、包封率的影响很大。超声过程中不断增加功率、延长时间并不

能明显减少纳米粒粒径，其原因可能是达到一定功率和时间后会降低油水两相的表面张力，并使之达到平衡，形成纳米乳，故不需无限制增加两者。

牛血清白蛋白质量浓度为10、15 mg/mL 时，样品均在1 d后出现沉淀，表明质量浓度过低不能起到稳定纳米粒胶体体系的作用；质量浓度足够，蛋白充分包围在纳米粒表面，使其均匀分散在悬浮液中；质量浓度过高，会导致纳米乳体系黏度过大，影响超声乳化效果。因此，确定牛血清白蛋白质量浓度为20 mg/mL 。

当水相体积为5 mL 时，纳米混悬液于48 h后出现沉淀，表明水相体积不能过小，其原因可能为油水相混合后超声时可形成水包油（O/W）乳剂，若水相体积减小，有机相形成的微小乳滴就不能较好地分散在水相中，而且水相减少可导致乳滴之间融合趋势增加，溶剂挥去后纳米粒容易形成沉淀。

白蛋白载药体系在延长载体体内循环时间、提高药物稳定性和药效等方面具有其他传统药物载体不可比拟的优势，相较单纯白蛋白载药，白蛋白-PLGA纳米粒复合型载药体系可实现更多功能，如体内肿瘤靶向性等。本实验制备了载柚皮素的牛血清白蛋白修饰PLGA纳米粒，并初步探究其优化工艺、结构表征、体外释放等，可为后期进一步体内研究奠定基础。

参考文献：

[1] Mir I A, Tiku A B. Chemopreventive and therapeutic potential of “naringenin”, a flavanone present in citrus fruits[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 27-42.

[2] Patel K, Singh G K, Patel D K. A review on pharmacological and analytical aspects of naringenin[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(7): 551-560.

[3] Orhan I E, Nabavi S F, Daglia M, *et al*. Naringenin and atherosclerosis: a review of literatures[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2015, 16(3): 245-251.

[4] 韩小芬. 柚皮素抗纤维化、抗肿瘤作用的研究[D]. 开封：河南大学，2008.

[5] Goldwasser J, Cohen P Y, Lin W, *et al*. Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(5): 963-971.

[6] 杨宏亮, 田 珩, 李沛波, 等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性研究[J]. *中药材*, 2007, 30(6): 752-754.

[7] 马 燕, 林宝琴, 李卫中, 等. 柚皮素大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. *中成药*, 2012, 34(8): 1487-1491.

[8] 陈 彦, 辛 然, 陈良慧, 等. 柚皮素、橙皮素的大鼠在体肠吸收特性研究[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(5): 465-469.

[9]

Bhandari R, Kaur I P. Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of isoniazid-solid lipid nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1-2): 202-212.

[10]

Kakkar V, Singh S, Singla D, *et al*. Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(3): 495-503.

[11]

Wang Y, Grayson S M. Approaches for the preparation of non-linear amphiphilic polymers and their applications to drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(9): 852-865.

[12]

Gao F, Zhang Z W, Bu H H, *et al*. Nanoemulsion improves the oral absorption of candesartan cilexetil in rats; Performance and mechanism[J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 168-174.

[13]

赖承钺, 郑 宽, 赫丽萍, 等. 高分子材料生物降解性能的分析研究进展[J]. *化学研究与应用*, 2010, 22(1): 1-7.

[14]

陈诗江, 王清文. 生物降解高分子材料研究及应用[J]. *化学工程与装备*, 2011(7): 142-144; 141.

[15]

孙雅楠, 张秀梅, 马 欣, 等. 红细胞膜包裹 PLGA 纳米粒的制备和体外毒性及药物释放初探[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(19): 2352-2357.

[16]

Bazile D V, Ropert C, Huve P, *et al*. Body distribution of fully biodegradable [14C] -poly (lactic acid) nanoparticles coated with albumin after parenteral administration to rats. [J]. *Biomaterials*, 1992, 13(15): 1093-1102.

葫芦素 B 磷脂复合物纳米结构脂质载体的制备

胡瑞瑞¹, 张家梁², 郝海军³
(1. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064; 2. 河南应用职业技术学院, 河南 郑州 450042; 3. 上海雷允上药业有限公司技术中心, 上海 201401)

摘要: **目的** 制备葫芦素 B 磷脂复合物纳米结构脂质载体。**方法** 溶剂挥发法制备磷脂复合物后, 乳化-超声分散法制备其纳米结构脂质载体。以脂质用量、固液脂质比、投药量、乳化剂浓度为影响因素, 包封率为评价指标, 正交试验优化处方。5% 甘露醇制备冻干粉, 考察其粒径、Zeta 电位、包封率、载药量、体外释放度、体内药动学行为。**结果** 最佳处方为脂质用量 350 mg, 固液脂质比 5 : 1, 投药量 45 mg, 乳化剂浓度 1.0%。冻干前后, 粒径、Zeta 电位、包封率、载药量无明显变化。纳米结构脂质载体 24 h 内累积释放度高于原料药、磷脂复合物, 相对生物利用度分别提高到 200. 41%、158. 22%。**结论** 磷脂复合物纳米结构脂质载体可促进葫芦素 B 体内吸收, 提高其生物利用度。

关键词: 葫芦素 B; 磷脂复合物; 纳米结构脂质载体; 制备; 乳化-超声分散法

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)11-2571-06

doi:10. 3969/j.issn.1001-1528. 2019. 11. 004

Preparation of nanostructured lipid carriers for cucurbitacin B phospholipid complex

HU Rui-rui¹, ZHANG Jia-liang², HAO Hai-jun³
(1. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China; 2. Henan Vocational College of Applied Technology, Zhengzhou 450042, China; 3. Technique Center, Shanghai Leiyunshang Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201401, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the nanostructured lipid carriers for cucurbitacin B phospholipid complex. **METHODS** After the preparation of phospholipid complex by solvent evaporation method, the nanostructured lipid carriers were prepared by emulsion-ultrasonic dispersion method. With lipid consumption, solid-liquid lipid ratio, drug addition and emulsifier concentration as influencing factors, encapsulation efficiency as an evaluation index, the formulation was optimized by orthogonal test. For the freeze-dried powder prepared by 5% mannitol, the particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading, *in vitro* release rate and *in vivo* pharmacokinetic

收稿日期: 2018-11-28
基金项目: 河南省教育厅重点项目 (16A351008)
作者简介: 胡瑞瑞 (1983—), 女, 讲师, 研究方向为基础医学。E-mail: hurr2017@126.com