

[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

ic behaviors were investigated. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 350 mg for lipid consumption, 5 : 1 for solid-liquid lipid ratio, 45 mg for drug addition, and 1.0% for emulsifier concentration. Before and after freeze-drying, particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency and drug loading demonstrated no obvious changes. The nanostructured lipid carriers displayed higher accumulative release rate within 24 h than raw medicine and phospholipid complex. **CONCLUSION** The nanostructured lipid carriers for phospholipid complex can promote cucurbitacin B absorption and enhance its relative bioavailability.

KEY WORDS: cucurbitacin B; phospholipids complex; nanostructured lipid carriers; preparation; emulsion-ultrasonic dispersion method

葫芦素 B 是从葫芦科植物甜瓜 *Cucumis melo* L. 中提取分离得到的一种四环三萜类成分, 具有抗肿瘤、抗炎、保肝等多种药理活性^[1-3], 但其水溶性极差, 导致体内吸收困难^[4-5]。磷脂复合物可改善难溶性成分溶解度问题^[6-8], 从而促进胃肠道吸收, 万露等^[6]报道, 葫芦素 B 磷脂复合物可显著增强其抗肿瘤作用, 但该技术存在疏水性强、分散性及溶出度差等缺点^[9]。

纳米结构脂质载体是在固体脂质纳米粒^[10-11]基础上发展起来的新剂型, 具有稳定性好、载药量高等优势^[12]。为了改善葫芦素 B 磷脂复合物疏水性强、溶出困难等缺点, 本实验将其制成纳米结构脂质载体, 并优化处方, 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, 为该成分相关制剂的研发提供新策略。

1 材料

U3000 型高效液相色谱仪 (戴安中国有限公司); SOP 型电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; DF-101S 型磁力搅拌器 (巩义市豫华仪器有限公司); JY92-II 型超声波细胞粉碎仪 (宁波新知科仪器研究所); XW-80A 型涡旋混合器 (上海医科大学仪器厂); RC-6 型溶出仪 (天津新天光分析仪器有限公司); Master-sizer 型粒度分析仪 (英国 Malvern 公司)。

葫芦素 B 对照品 (批号 150520, 上海源叶生物科技有限公司); 葫芦素 B 原料药 (含有量 98.3%, 批号 20161210S, 上海中药研究所); 硬脂酸甘油酯 (型号 Kolliwax GMS)、泊洛沙姆 188 (型号 WPPE587E) (德国巴斯夫公司)。其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含有量测定

2.1.1 色谱条件 Agilent C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-水 (45 : 55); 检测波长 229 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃;

进样量 10 μL。

2.1.2 供试品溶液制备 精密量取纳米结构脂质载体混悬液 0.5 mL, 加入 1 mL 甲醇超声 5 min, 12 000 r/min 离心 45 min, 精密量取 0.5 mL 置于 10 mL 量瓶中, 定容, 即得。

2.1.3 线性关系考察 精密称取真空干燥过夜后葫芦素 B 对照品 15.0 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 适量甲醇超声溶解后静置至室温, 定容至刻度, 取适量用甲醇进一步稀释成 0.05、0.5、5.0、25.0、50.0、100.0 μg/mL, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 得到方程 $Y = 2.1406X + 0.0368$ ($r = 0.9999$), 在 0.05 ~ 100.0 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 取 0.05、50.0、100.0 μg/mL 葫芦素 B 对照品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得葫芦素 B 峰面积 RSD 分别为 0.31%、0.25%、0.27%, 表明仪器精密度良好。

2.1.5 重复性试验 按“2.1.2”项下方法制备 6 份供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得葫芦素 B 峰面积 RSD 为 0.61%, 表明该方法重复性良好。

2.1.6 加样回收率试验 精密量取 0.5、50.0、100.0 μg/mL 葫芦素 B 对照品溶液各 0.5 mL, 加入 0.5 mL 空白纳米结构脂质载体中, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 葫芦素 B 平均加样回收率分别为 98.31%、98.03%、98.82%, RSD 分别为 1.12%、0.61%、0.73%。

2.2 磷脂复合物制备、纯化及复合率测定^[6] 称取葫芦素 B 1.12 g、大豆卵磷脂 1.6 g, 置于含 400 mL 四氢呋喃的圆底烧瓶中, 于 50 ℃、1 200 r/min 条件下搅拌 4 h, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 除去未参加复合反应的游离葫芦素 B, 减压旋蒸除去四氢呋

喃，即得磷脂复合物粗品，再加入约 50 mL 无水乙醇溶解，减压旋蒸除去无水乙醇及残留的四氢呋喃，真空干燥箱中过夜干燥，即得浅黄色、半固体状态的纯品。

然后，取 50 ℃ 下 1 200 r/min 搅拌 4 h 后的溶液，0.22 μm 微孔滤膜过滤，精密测定体积 (V_1)，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定葫芦素 B 质量浓度 (C_1)，计算形成磷脂复合物的葫芦素 B 用量 W_1 ($C_1 \times V_1$)，再以 W_1 与初始葫芦素 B 投药量 (W_0) 的比值计算复合率。结果，葫芦素 B 复合率为 $(99.82 \pm 0.13)\%$ ，质量分数为 $(40.34 \pm 0.21)\%$ 。

2.3 纳米结构脂质载体制备^[12] 称取磷脂复合物、单硬脂酸甘油酯、油酸适量及甲醇 10 mL，置于 20 mL 圆底烧瓶中，70 ℃ 水浴溶解，作为油相；配制 20 mL 泊洛沙姆 188 溶液，加热至 70 ℃，作为水相，于 1 200 r/min 搅拌速度下将水相缓慢加到油相中（用时约 5 min），敞口继续搅拌 3 h，得到初乳，将其置于冰水混合物中继续搅拌 1.5 h 后，0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得 (2.13 mg/mL)。同法制备不含葫芦素 B 的空白纳米结构脂质载体。

2.4 包封率、载药量测定 采用超滤离心法。精密量取 1.0 mL 混悬液置于超速离心管中（截留分子量 8 000~14 000 Da），10 000 r/min、4 ℃ 条件下离心 45 min，测定滤液中葫芦素 B 含有量 ($m_{\text{游离}}$)；精密量取 1.0 mL 混悬液于 10 mL 量瓶中，甲醇超声后定容，测定葫芦素 B 总含有量 ($m_{\text{总量}}$)。再计算包封率及载药量，公式为包封率 = $[(m_{\text{总量}} - m_{\text{游离}}) / m_{\text{总量}}] \times 100\%$ 、载药量 = $[(m_{\text{总量}} - m_{\text{游离}}) / (m_{\text{总脂质}} + m_{\text{总量}})] \times 100\%$ ，其中 $m_{\text{总脂质}}$ 表示纳米结构脂质载体总质量。

2.5 处方优化 在前期单因素试验的基础上，以脂质用量 (A)、固液脂质比 (B)、投药量 (C)、乳化剂浓度 (D) 为影响因素，包封率为评价指标，设计 $L_9(3^4)$ 正交设计表。因素水平见表 1，结果见表 2，方差分析见表 3。由表 2 可知，各因素影响程度依次为 $A > B > D > C$ ，最优处方为 $A_1B_1C_2D_2$ ，即脂质用量 350 mg，固液脂质比 5 : 1，投药量为 45 mg，乳化剂浓度 1.0%。

2.6 冻干粉制备 取 2 mL 纳米结构脂质载体混悬液于 10 mL 西林瓶中，加入 5% 冻干保护剂甘露醇，振荡溶解后置于 -75 ℃ 冰箱中预冻 12 h 后取出，置于冻干机（起始温度 -45 ℃）2.5 h 后抽真空，以 4 ℃/h 速率升温至 -10 ℃，持续 36 h，

即得。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	A 脂质用量/mg	B 固液脂质比	C 投药量/mg	D 乳化剂/%
1	350	5 : 1	50	0.8
2	300	4 : 1	45	1.0
3	250	3 : 1	40	1.2

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	D	包封率/%
1	1	1	1	1	86.12
2	1	2	2	2	83.55
3	1	3	3	3	74.58
4	2	1	2	3	80.36
5	2	2	3	1	76.95
6	2	3	1	2	72.63
7	3	1	3	2	66.51
8	3	2	1	3	60.38
9	3	3	2	1	58.29
均值 1	81.417	77.663	73.043	73.787	—
均值 2	76.647	73.627	74.067	74.230	—
均值 3	61.727	68.500	72.680	71.773	—
极差	19.690	9.163	1.387	2.457	—

表 3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	自由度	方差	F 值	P 值
A	2	633.055	204.080	<0.05
B	2	126.544	40.794	<0.05
C (误差)	2	3.102	1.000	—
D	2	10.285	3.316	>0.05

2.7 冻干粉表征

2.7.1 粒径 取冻干前后样品，蒸馏水适当稀释，测定其粒径，结果见图 1。由图可知，冻干前平均粒径为 (206.27 ± 4.93) nm，PDI 为 0.167 ± 0.030 ，而冻干后两者分别为 (224.36 ± 8.14) nm、 0.203 ± 0.039 。

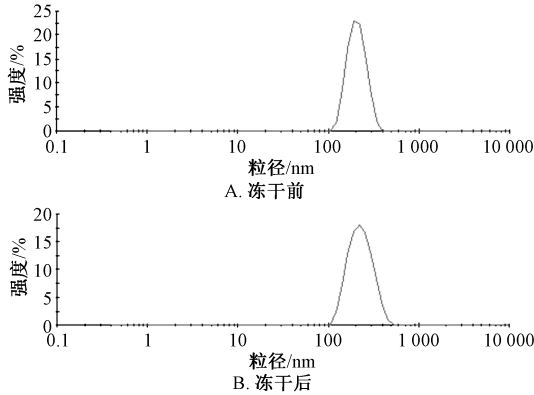


图 1 纳米结构脂质载体粒径

Fig. 1 Particle sizes of nanostructured lipid carriers

2.7.2 Zeta 电位 取冻干前后样品，蒸馏水适当稀释，测定其 Zeta 电位，结果见图 2。由图可知，冻干前平均 Zeta 电位为 $- (9.44 \pm 0.22)$ mV，而冻干后为 $- (8.11 \pm 0.28)$ mV。

2.7.3 包封率、载药量 取冻干前后样品，按“2.4”项下方法测定，结果见表 4。由表可知，冻干过程并未破坏纳米结构脂质载体的微观结构。

2.8 体外释药行为 蒸馏水配制供试品溶液（原料药、磷脂复合物、纳米结构脂质载体，以葫芦素 B 用量计为 40 mg），置于透析袋中（截留分子量 8 000~14 000 Da），两端扎紧，以 900 mL 超声后的蒸馏水为溶出介质，转速 100 r/min，温度

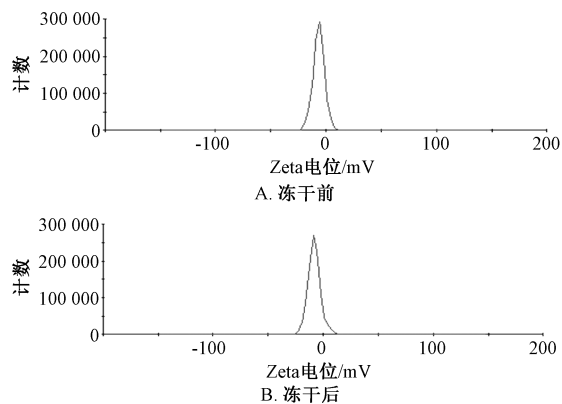


图 2 纳米结构脂质载体 Zeta 电位
Fig. 2 Zeta potentials of nanostructured lipid carriers

表 4 纳米结构脂质载体包封率、载药量

样品	包封率/%			平均值/%	载药量/%			平均值/%
	1	2	3		1	2	3	
冻干前	87.51	88.12	88.03	88.22	4.23	4.09	4.12	4.15
冻干后	87.13	86.89	87.00	87.01	4.02	3.98	4.07	4.02

(37 ± 1)℃，于 0、1、2、4、6、8、10、12、24 h 各取样 2.0 mL，同时补充 2.0 mL 释放介质，测定葫芦素 B 含量，绘制体外释放曲线，结果见图 3。由图可知，原料药 24 h 内累积溶出度仅为 35.64%；磷脂复合物 24 h 内累积溶出度也较低，但比原料药略高，可能与其本身疏水性强、分散性较差有关^[13]；纳米结构脂质载体在 24 h 内累积释放度达 73.11%，明显高于原料药及其磷脂复合物。

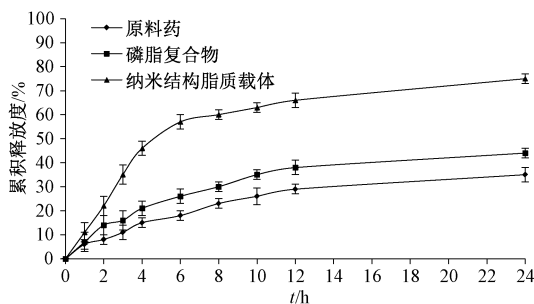


图 3 样品体外释药曲线

Fig. 3 *In vitro* drug release curves for samples

2.9 药动学行为

2.9.1 灌胃液制备 取原料药、磷脂复合物、纳米结构脂质载体冻干粉适量，置于蒸馏水中，超声分散约 30 s，即得（含葫芦素 B 5 mg/mL）。

2.9.2 给药及取血^[11] 取 18 只大鼠（雌雄兼具），随机分为 3 组，每组 6 只，实验前及实验过程中禁食，自由饮水，分别给予原料药、磷脂复合

物、纳米结构脂质载体混悬液，给药剂量以葫芦素 B 计均为 10 mg/kg，于 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、12、16 h 眼眶后静脉丛取血，血样置于肝素浸润的离心管中，3 000 r/min 离心 3 min，保存于 -20 ℃冰箱中。

2.9.3 供试品溶液制备 精密吸取血浆 200 μL 于离心管中，加入 1.2 mL 乙腈，涡旋混匀 5 min 后 8 000 r/min 离心 15 min，吸取上清液，转移至空白离心管中，35℃氮气缓慢吹去有机溶剂，残留物用 200 μL 乙腈复溶，8 000 r/min 离心 5 min，取上清液进样测定。

2.9.4 线性关系考察 取“2.1.3”项下 25.0 μg/mL 葫芦素 B 对照品溶液，乙腈逐步稀释制成 0.25、2.5、5、10、12.5、25 μg/mL，各精密吸取 200 μL，35℃氮气缓慢吹去有机溶剂，加入 200 μL 空白血浆，涡旋混匀 10 min，按“2.9.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标（ X ），峰面积为纵坐标（ Y ）进行回归，得方程为 $Y = 8.459 0X - 5.573 8$ ($r = 0.991 7$)，在 0.25 ~ 25 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.9.5 方法学考察 取 0.25、12.5、25 μg/mL 葫芦素 B 血浆对照品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得葫芦素 B 峰面积 RSD ($n = 3$) 均小于 10.26%，表明仪器精密度良好。取血浆样品 1 份，于 5 d 内连续冻存和复溶，在“2.1.1”

项色谱条件下进样测定，测得葫芦素 B 峰面积 RSD 为 3.36%，表明样品在 5 d 内稳定性良好。按“2.9.3”项下方法制备 0.25、12.5、25 μg/mL 供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得平均加样回收率分别为 90.62%、91.88%、93.87%，RSD 分别为 5.18%、6.41%、6.02%。

2.9.6 结果分析 表 5、图 4 显示，磷脂复合物

$C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim 16\text{ h}}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 显著高于原料药 ($P<0.05$)，可能与其改善药物溶解性质有关，在一定程度上可促进体内透膜吸收；制成纳米结构脂质载体后， $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim 16\text{ h}}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 显著高于磷脂复合物 ($P<0.01$)， $t_{\max}$ 显著降低 ($P<0.05$)；与原料药、磷脂复合物比较，纳米结构脂质载体相对生物利用度分别提高到 200.41%、158.22%。

表 5 样品主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Main pharmacokinetic parameters for samples ($\bar{x}\pm s$)

参数	单位	原料药	磷脂复合物	纳米结构脂质载体
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	6.61 ± 1.11	$9.02\pm 1.73^*$	$19.27\pm 3.16^{**\#\#}$
$t_{\max}$	h	2.07 ± 0.45	2.16 ± 0.61	$1.47\pm 0.38^{*\#}$
$AUC_{0\sim 16\text{ h}}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	62.85 ± 7.39	$79.61\pm 9.23^*$	$125.96\pm 13.52^{**\#\#}$
$AUC_{0\sim \infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	64.03 ± 7.91	$82.37\pm 10.16^*$	$130.48\pm 16.83^{**\#\#}$

注：与原料药比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与磷脂复合物比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$

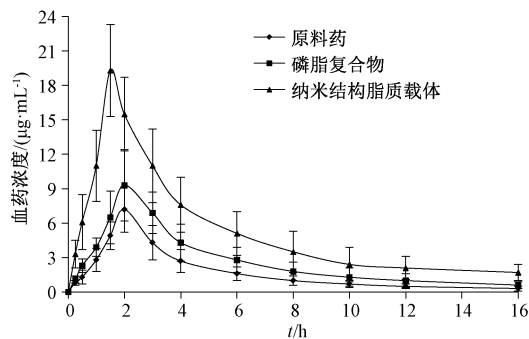


图 4 样品血药浓度-时间曲线

Fig. 4 Plasma concentration-time curves for samples

3 讨论

金珊珊等^[5]制备的葫芦素 B 纳米结构脂质载体包封率仅为 (78.22±3.64)%，而本实验将其制成磷脂复合物，经正交优化后包封率达到 88% 左右。被包裹药物的亲脂性是影响纳米结构脂质载体包封率的重要因素之一^[14]，葫芦素 B 脂溶性较差，制成磷脂复合物后可大大改善^[6]，并能提高该成分与液态或固态载体材料的亲和性，从而提高包封率。

体外释药行为考察结果显示，葫芦素 B 磷脂复合物体外溶出非常缓慢，不利于药物快速吸收入体循环；药动学研究结果也表明，磷脂复合物在一定程度上提高了口服吸收生物利用度，但幅度不大^[9]，将其进一步制成纳米结构脂质载体后，其体外溶出速率及累积溶出度均有所提高，为顺利吸收、提高药效奠定基础^[14-16]，与磷脂复合物比较，纳米结构脂质载体相对生物利用度提高至 200.41%。

磷脂复合物在一般在非质子溶剂中进行制备，以水（质子溶剂）混悬液形式给药，但进入胃肠

道后会导致其部分重新解离开，从而失去促吸收作用^[17]。制成纳米结构脂质载体后，一方面对包裹于其中的磷脂复合物具有保护作用，另一方面可发挥纳米制剂促进药物吸收的作用，进一步提高生物利用度。

葫芦素 B 磷脂复合物纳米结构脂质载体混悬液制成冻干粉是非常复杂的相变过程，加入甘露醇作为冻干保护剂后可发挥其骨架支撑作用，不但保持了纳米结构脂质载体微观结构，还可使纳米粒子之间不发生聚集粘连，这可能是由于甘露醇可通过其羟基与粒子表面基团之间形成氢键，从而在脱水过程中与水进行交换，抑制纳米粒聚集^[18]。从冻干前后平均粒径、分布、Zeta 电位、体外释放行为来看，冻干粉可基本保持纳米结构脂质载体的物理性质。今后，将把研究重点放到葫芦素 B 相关制剂的药效学方面，以期为其开发提供更完整的实验数据。

参考文献：

[1] Chen J C, Chiu M H, Nie R L, et al. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities [J]. Nat Prod Rep, 2005, 22 (3) : 386-399.

[2] 张延亭, 欧阳东云, 何贤辉. 葫芦素 B 抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26 (1) : 112-115.

[3] Jayaprakasam B, Seeram N P, Nair M G. Anticancer and anti-inflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana* [J]. Cancer Lett, 2003, 189 (1) : 11-16.

[4] Hu H Y, Liu D, Zhao X L, et al. Preparation, characterization, cellular uptake and evaluation *in vivo* of solid lipid nanoparticles loaded with cucurbitacin B [J]. Drug Dev Ind

Pharm, 2013, 39(5): 770-779.

[5] 金珊珊, 马晓星, 隋小宇, 等. 穿膜肽修饰葫芦素 B 纳米结构脂质载体的制备及体外评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(4): 253-258; 288.

[6] 万 露, 肖云芝, 程 玲, 等. 葫芦素 B 磷脂复合物制备、表征及体外抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2015, 46(1): 48-54.

[7] 魏永鸽, 徐 凯. 青藤碱磷脂复合物的制备、表征及体外透皮研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(8): 1449-1453.

[8] 刘蒸生, 郝海军, 马进安. 高乌甲素磷脂复合物及其固体分散体在大鼠体内的药动学[J]. 医药导报, 2018, 37(4): 449-452.

[9] 郝海军, 张红芹, 贾幼智, 等. 采用制剂新技术提高中药磷脂复合物的溶出度和生物利用度研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(17): 2474-2479.

[10] 杨金枝, 孙文霞, 王姣姣, 等. 白杨素固体脂质纳米粒的制备及其药动学行为[J]. 中成药, 2018, 40(1): 76-80.

[11] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.

[12] 袁 菱, 周 蕾, 陈 彦, 等. 雷公藤红素纳米结构脂质载体的制备及其体外透皮研究[J]. 中草药, 2012, 43(8): 1514-1518.

[13] 崔晓鸽, 曹伶俐, 侯佳威, 等. 白杨素磷脂复合物的制备及其药动学行为[J]. 中成药, 2017, 39(5): 934-939.

[14] Das S, Chaudhury A. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(1): 62-76.

[15] Iqbal M A, Md S, Sahni J K, *et al.* Nanostructured lipid carriers system; recent advances in drug delivery [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(10): 813-830.

[16] 郑 娟, 沈成英, 庞建云, 等. 丹参酮Ⅱ_A 纳米结构脂质载体的体外评价及其对 HaCaT 细胞增殖的影响[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4340-4344.

[17] 吴先闯, 郝海军, 张永州, 等. 姜黄素磷脂复合物不同制剂对 SD 大鼠口服生物利用度的影响[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2163-2166.

[18] 邱立朋, 杨 磊, 龙苗苗, 等. 注射用奥沙利铂纳米结构脂质载体冻干制剂的工艺优选[J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1471-1473.

肉苁蓉高压蒸制工艺的优化

刘博男, 史 辑*, 贾天柱, 吕彤彤, 李 喆
(辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600)

摘要: **目的** 优化肉苁蓉高压蒸制工艺。**方法** 在单因素试验基础上, 以闷润时间、加酒量、蒸制时间、蒸制压力为影响因素, 松果菊苷、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷、2'-乙酰基毛蕊花糖苷含有量的综合评分为评价指标, 正交试验优化高压蒸制工艺。**结果** 最佳条件为肉苁蓉加 30% 黄酒闷润 4 h 后, 于 0.025 MPa 压力下蒸制 3 h, 松果菊苷、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷、2'-乙酰基毛蕊花糖苷含有量分别为 0.995 5%、0.285 9%、0.907 1%、0.258 1%, 综合评分为 98.45。**结论** 该方法稳定可行, 易于控制, 可为酒苁蓉饮片的工业化生产提供理论依据。

关键词: 肉苁蓉; 高压蒸制工艺; 正交试验

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)11-2576-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.005

Optimization of high-pressure steaming process for *Cistanches Herba*

LIU Bo-nan, SHI Ji*, JIA Tian-zhu, LÜ Tong-tong, LI Zhe
(College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

KEY WORDS: *Cistanches Herba*; high-pressure steaming process; orthogonal test

收稿日期: 2018-12-18
基金项目: 国家自然科学基金 (81874345)
作者简介: 刘博男 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药炮制。Tel: (0411) 85890157, E-mail: 849183015@qq.com
* 通信作者: 史 辑 (1977—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药炮制。Tel: (0411) 85890146, E-mail: lnshiji@163.com

2576