

甘草次酸-壳聚糖纳米粒的制备及其质量评价

张亚会¹, 李喜香^{2*}, 包强², 毕映燕², 潘从泽², 李季文², 钱梦茹¹

1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院 药学部, 甘肃 兰州 730050

摘要: **目的** 研究甘草次酸-壳聚糖纳米粒(GA-CS-NPs)的最佳制备处方并对其进行质量评价。**方法** 采用离子交联法制备GA-CS-NPs,以粒径、载药量、包封率为综合评价指标,通过单因素、正交设计试验优化制备工艺及处方,通过形态观察、粒径、载药量及包封率的考察对其进行质量评价。**结果** 最佳处方组合为甘草次酸(GA)质量浓度为0.2 mg/mL,壳聚糖(CS)质量浓度为2 mg/mL,CS溶液与三聚磷酸钠(TPP)溶液(1.0 mg/mL)的体积比为20:3,所制备的GA-CS-NPs平均粒径(310.27 ± 10.02) nm,包封率(51.42 ± 0.43)%,载药量(6.87 ± 0.47)%。质量评价结果表明,GA-CS-NPs外观圆整、均匀,在低温条件下,具有一定的稳定性。**结论** 离子交联法制备GA-CS-NPs工艺简单、可靠,产品稳定性好。

关键词: 甘草次酸;壳聚糖;纳米粒;离子交联法;正交设计;质量评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)15-2232-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.15.010

Preparation and quality assessment of glycyrrhetic acid-chitosan nanoparticles

ZHANG Ya-hui¹, LI Xi-xiang², BAO Qiang², BI Ying-yan², PAN Cong-ze², LI Ji-wen², QIAN Meng-ru¹

1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Pharmacy, Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: **Objective** To study the optimal preparation process of glycyrrhetic acid-chitosan nanoparticles (GA-CS-NPs) and to evaluate the quality. **Methods** The GA-CS-NPs were prepared by ionic cross-linking. The particle size, drug loading, and encapsulation efficiency were as evaluation indexes. The prescription and preparation process were optimized through single factor and orthogonal design. The quality of GA-CS-NPs was evaluated by morphology, particle size, drug loading, and encapsulation efficiency. **Results** The optimal prescription was as follows: concentration of GA and CS was 0.2 and 2 mg/mL, ratio of CS and TPP (1.0 mg/mL) solutions was 20:3. The mean diameter of GA-CS-NPs was (310.27 ± 10.02) nm, the entrapment efficiency and drug-loading efficiency were (51.42 ± 0.43)% and (6.87 ± 0.47)%. The evaluation showed that the appearance of GA-CS-NPs was round and uniform. It had a certain stability under lower temperature. **Conclusion** The ionic cross-linking method used to prepare GA-CS-NPs is simple, rational, and stable.

Key words: glycyrrhetic acid; chitosan; nanoparticles; ionic cross-linking; orthogonal design; quality assessment

甘草为豆科(Fabaceae)甘草属 *Glycyrrhiza* Linn. 植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat. 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根及根茎^[1],具有调节机体免疫功能^[2]、抗菌、抗炎^[3]、抗病毒之功效。现代药理研究表明,甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)对致癌性的病毒如肝炎病毒及艾滋病病毒均有抑制作

用^[4-5],临床上常用来治疗慢性肝炎及肝癌。壳聚糖(chitosan, CS)是一种聚阳离子天然高分子材料,具有良好的生物相容性、生物可降解性,且无免疫原性^[6],在纳米粒^[7]、脂质体^[8]、微球^[9]等微粒给药系统的制备中广泛应用,是一种新型药物载体材料。

纳米粒(nanoparticles, NPs)作为微粒给药系统的载体,是新型给药技术及新剂型的研究热点,具有

收稿日期: 2015-03-25

基金项目: 甘肃省科技支撑计划—甘草次酸口服囊泡包裹的纳米载体构建及肝靶向特性研究(1204FKCA183)

作者简介: 张亚会(1987—),女,硕士研究生,研究方向为中药制剂工艺研究。Tel: 18909462375 E-mail: sweetlovezyh@126.com

*通信作者 李喜香,女,副教授,硕士生导师,主要从事药物传统剂型的改进及新剂型的研究。

Tel: 15002550389 E-mail: LixiXiang929@163.com

提高药物的物理靶向性, 增加药物稳定性^[7-11], 控制药物释放等优势。且对难溶性药物具有良好的增溶作用, 可提高难溶性药物的生物利用度, 增强药物疗效^[12]。目前, 国内外关于 GA 新剂型的报道集中在微球、脂质体等, 但都是基于被动靶向的原理设计的, 靶向性不高, 生物利用度较低。主动靶向纳米给药可定位于靶向细胞, 极大增强药物疗效。研究证实, 肝细胞表面存在的去唾液酸糖蛋白受体介导途径是提高肝主动靶向的重要方式, 常用载体系统有纳米粒和脂质体等, 其中纳米粒具有靶向性好、药物泄漏慢、细胞亲和性强的特点。主动靶向制剂常以注射给药, 且存在靶向修饰载体材料在胃肠道易被破坏的问题。因此, 本课题组采用类脂囊泡对主动靶向纳米粒进行包裹, 达到提高靶向性并促进其吸收的目的。本研究以 CS 为载体材料, 采用离子交联法^[7,13-14]制备甘草次酸-壳聚糖纳米粒 (GA-CS-NPs), 通过正交试验设计对制备工艺进行优化, 并对所制备纳米粒的理化性质进行了研究, 为 GA 类脂囊泡包裹壳聚糖纳米粒的制备提供实验基础, 具有重要的意义。

1 仪器与材料

Waters 高效液相色谱仪, 2487 检测器, 美国 Waters 公司; Zetasizer Nano 3600 激光动态散射仪, 英国 Malvern 公司; TECNAI2 G2 F30 透射电子显微镜, 荷兰 Philips-FEI 公司; Optima 超速低温离心机, 美国 Beckman 公司, 型号 MAX XP; SB-3200D 超声波清洗机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; HJ-6 磁力搅拌器, 巩义市予华仪器有限责任公司; PHS-3C 酸度计, 杭州奥立龙仪器有限公司; XH-T 旋涡混合器, 金坛市医疗仪器厂; CP225D 电子天平, 德国赛多利斯公司。

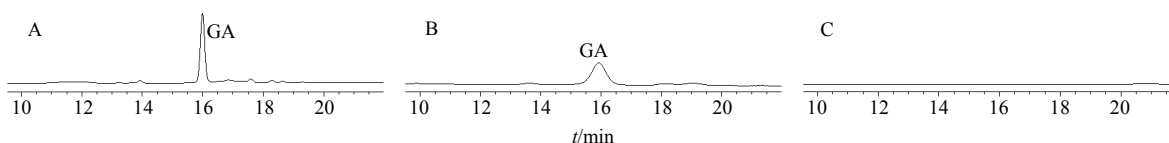


图1 GA 对照品 (A)、GA-CS-NPs (B) 和 CS-NPs (C) 样品的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of GA reference substance (A), GA-CS-NPs samples (B), and blank CS-NPs (C)

2.2.3 线性关系的考察 精密称取 GA 对照品适量, 加甲醇溶解, 制成 400 $\mu\text{g/mL}$ 的 GA 对照品溶液。按“2.2.1”项下色谱条件分别进样 2、5、10、15、20 μL 。以峰面积的积分值 (Y) 对进样质量浓度 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y=1\,189.9X-6\,246.1$, $r=0.999\,8$ 。表明 GA 在 40~400 $\mu\text{g/mL}$ 与

CS, 脱乙酰度 97%, 潍坊海之源生物制品有限公司, 批号 HZY-CTS140428; GA 样品, 质量分数为 98%, 北京中科仪友化工技术研究院; GA 对照品, 质量分数为 98.5%, 中国食品药品检定研究院, 批号 110723-201413; 三聚磷酸钠 (sodium tripolyphosphate, TPP), 国药集团化学试剂有限公司, 批号 20130620; 乙酸, 质量分数 >99.6%, 天津市富宇精细化工有限公司; 甲醇为色谱纯; 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 GA-CS-NPs 的制备

取处方量的 CS 溶解于 1% 醋酸水溶液中, 制得澄清的 CS 高分子溶液, 再将适量的 GA 加入 CS 溶液中, 用 10% NaOH 调节该溶液的 pH 值在 5~6, 在 600 r/min 的磁力搅拌下将适量的 1.0 mg/mL TPP 水溶液在室温下以每秒 0.5 滴的速度均匀逐滴加入其中, 待溶液产生淡蓝色乳光停止滴加 TPP, 继续搅拌 30 min, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得 GA-CS-NPs 混悬液。若不加 GA, 同法可制备空白纳米粒混悬液 (CS-NPs)。

2.2 分析方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Hypersil ODS- C_{18} 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水-冰醋酸 (70:29:1); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温为室温; 检测波长 250 nm; 进样量 20 μL 。

2.2.2 方法专属性 分别取适量的 GA 溶液 (质量浓度为 0.2 mg/mL)、GA-CS-NPs 胶体溶液、空白 CS-NPs 胶体溶液, 加甲醇稀释, 超声破乳, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。GA 色谱峰峰型良好, 辅料及溶剂对样品测定无干扰。见图 1。

峰面积积分值线性关系良好。

2.2.4 供试品溶液的制备 按“2.1”项下方法, 制备 CS 质量浓度为 2 mg/mL 的 GA-CS-NPs 混悬液, 精密吸取 1 mL 的 GA-CS-NPs 混悬液, 于 10 mL 的量瓶中, 加入 1% 醋酸溶液定容至刻度, 即得供试品溶液。

2.2.5 精密度试验 制备低、中、高(40、100、200 $\mu\text{g/mL}$) 3个质量浓度的GA对照品溶液按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,1 d进样5次,连续测定5 d,计算日内与日间精密度。其平均RSD分别为1.20%、0.41%、0.77%和1.85%、1.44%、1.47%,表明精密度符合方法学要求。

2.2.6 稳定性试验 取“2.2.4”项下的供试品溶液6批,按“2.2.1”项下色谱条件分别于0、4、8、12、18、24 h进行测定,其RSD为1.76%,结果表明供试品溶液在常温条件下24 h内稳定。

2.2.7 重复性试验 取“2.2.4”项下的供试品溶液6批,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,GA-CS-NPs峰面积的RSD为1.83%,说明该方法重复性良好。

2.2.8 回收率试验 精密量取20 mL空白纳米粒混悬液6份,分别加入4 mg GA,置于超声波清洗器中超声溶解,超速冷冻离心(4 $^{\circ}\text{C}$, 30 000 r/min, 45 min),取上清液过0.45 μm 微孔滤膜,HPLC进样20 μL ,测定GA的峰面积,计算其回收率,结果平均回收率为101.36%,RSD为1.72%。

2.3 包封率和载药量的测定

精密量取适量GA-CS-NPs溶液于具塞离心管中,超速低温离心(30 000 r/min, 4 $^{\circ}\text{C}$) 45 min,取上清液20 μL ,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,计算上清液中游离GA的质量浓度,记作 W_1 ,GA投入量记作 W_2 ;离心后的沉淀物,水洗3次,低温冷冻干燥后精密称定总质量,记作 W ,按以下公式计算其包封率与载药量。

$$\text{包封率} = (W_2 - W_1) / W_2$$

$$\text{载药量} = (W_2 - W_1) / W$$

2.4 单因素考察

2.4.1 CS质量浓度 选择GA质量浓度为0.1 mg/mL,TPP质量浓度为1.0 mg/mL,CS溶液与TPP溶液的体积比20:3,考察CS质量浓度分别为0.5、1.0、2.0、3.0 mg/mL对GA-CS-NPs平均粒径和分散系数(polydispersity index, PDI)的影响。结果平均粒径分别为104.1、204.7、238.6、398.0 nm ($n=3$),PDI分别为0.467、0.245、0.275、0.357 ($n=3$)。结果表明CS质量浓度在0.5~3.0 mg/mL均能形成纳米粒,随着CS质量浓度的增大,平均粒径呈增大趋势,PDI先降低后增大,静置18 h后不出现沉淀,稳定性好。本实验选择CS质量浓度在1.0~2.0 mg/mL作为正交试验因素水平。

2.4.2 TPP溶液的质量浓度 固定CS质量浓度为1.0 mg/mL,GA质量浓度为0.1 mg/mL,CS溶液与TPP溶液的体积比20:3,考察TPP溶液的质量浓度分别为0.5、1.0、1.5、2.0 mg/mL对GA-CS-NPs平均粒径和PDI的影响。结果平均粒径分别为248.1、371.1、405.4、1 000.0 nm ($n=3$),PDI分别为0.346、0.212、0.486、1.000 ($n=3$)。结果表明TPP的质量浓度在0.5~1.5 mg/mL能形成具有淡蓝色乳光的纳米粒,随着TPP质量浓度的增大,平均粒径和PDI呈增大趋势,当TPP的质量浓度大于2 mg/mL,粒径分布不均匀,静置后出现分层,溶液稳定性不好。本实验选择TPP的质量浓度为1.0 mg/mL。

2.4.3 CS溶液与TPP溶液的体积比 固定GA质量浓度0.1 mg/mL,TPP质量浓度1.0 mg/mL,考察CS溶液与TPP溶液的体积比分别为20:1、20:3、20:5、20:7对GA-CS-NPs平均粒径和PDI的影响。结果平均粒径分别为247.8、312.5、423.1、524.6 nm ($n=3$),PDI分别为0.417、0.253、0.384、0.476 ($n=3$)。结果表明CS溶液与TPP溶液的体积比在20:1~20:7均能形成纳米粒,随着二者体积比增大,粒径呈增大趋势,PDI先减小后增大。静置18 h后,纳米粒混悬液无变化,稳定性好。本实验选择CS溶液与TPP溶液的体积比20:3~20:5作为正交试验因素水平。

2.4.4 GA质量浓度 固定CS质量浓度0.1 mg/mL,TPP质量浓度1.0 mg/mL,CS溶液与TPP溶液的体积比20:3,考察GA质量浓度分别为0.05、0.1、0.2、0.3 mg/mL对GA-CS-NPs平均粒径和PDI的影响。结果平均粒径分别为359.6、289.2、286.8、571.0 nm ($n=3$),PDI分别为0.334、0.244、0.267、0.512 ($n=3$)。结果表明GA质量浓度在0.05~0.3 mg/mL均能形成纳米粒,随着GA质量浓度的增大,粒径与PDI均呈先减小后增大的趋势,静置18 h后出现絮状沉淀,GA对纳米粒的影响较大。本实验选择GA质量浓度在0.1~0.2 mg/mL作为正交试验因素水平。

2.4.5 搅拌时间 选择GA质量浓度为0.1 mg/mL,TPP质量浓度为1.0 mg/mL,固定CS质量浓度为1.0 mg/mL,CS溶液与TPP溶液的体积比20:3,考察搅拌时间分别为10、30、60、120 min对GA-CS-NPs平均粒径和PDI的影响。结果平均粒径分别为371.4、293.2、289.3、302.0 nm ($n=3$),PDI

分别为 0.312、0.224、0.227、0.218 ($n=3$)。实验数据表明, 搅拌时间太短, 粒径较大且不均匀, 搅拌时间超过 30 min 对平均粒径与 PDI 的影响不大, 故选择 30 min 作为搅拌时间。

2.4.6 转速 选择 GA 质量浓度为 0.1 mg/mL, TPP 质量浓度为 1.0 mg/mL, 固定 CS 质量浓度为 1.0 mg/mL, CS 溶液与 TPP 溶液的体积比 20:3, 考察磁力搅拌时的转速分别为 600、720、840、1 000、1 200 r/min 对 GA-CS-NPs 平均粒径和 PDI 的影响。结果平均粒径分别为 319.2、286.2、286.7、297.4、304.1 nm ($n=3$), PDI 分别为 0.273、0.254、0.266、0.257、0.318 ($n=3$)。实验数据表明, 转速小于 600 r/min 平均粒径较大, 转速大于 1 000 r/min 时平均粒径与 PDI 均有增大的趋势。转速在 720~1 000 r/min 时, 对平均粒径与 PDI 影响不明显, 故选择 720 r/min 作为实验的转速。

2.4.7 pH 值 选择 GA 质量浓度为 0.1 mg/mL, TPP 质量浓度为 1.0 mg/mL, 固定 CS 质量浓度为 1.0 mg/mL, CS 溶液与 TPP 溶液的体积比 20:3, 考察

pH 值分别为 3、4、5、6 对 GA-CS-NPs 平均粒径和 PDI 的影响。结果平均粒径分别为 425.5、326.3、304.7 nm 以及产生分层现象 ($n=3$), PDI 分别为 0.437、0.232、0.241、0.618 ($n=3$)。实验数据表明 pH 值在 3~5 时平均粒径差距不大, 但有减小的趋势, pH 值大于 5 就会分层, 溶液稳定性降低, 故确定 pH 值为 5。

2.5 处方工艺优化

综合单因素考察的结果, 选取 CS 溶液与 TPP 溶液的体积比 (A)、GA 质量浓度 (B)、CS 质量浓度 (C) 作为考察因素, 每个因素选取 3 个水平, 以包封率 (a)、载药量 (b)、平均粒径 (c) 为评价指标筛选最佳处方组成, 按 $L_9(3^4)$ 正交设计试验优化处方^[15]。采用综合加权评分法对实验结果进行综合分析, 分别给 3 个评价指标 0.4、0.4、-0.2 的权重, 综合评分公式为 $Y=0.4 \times a/58.11 + 0.4 \times b/7.01 - 0.2 \times c/549.5$ 。因素水平见表 1, 试验设计及结果见表 1, 方差分析见表 2。

通过直观分析, 各因素对指标的影响大小 $A >$

表 1 正交试验设计与结果
Table 1 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B/(mg·mL ⁻¹)	C/(mg·mL ⁻¹)	D (误差)	包封率/%	载药量/%	平均粒径/nm	综合评分
1	20:3 (1)	0.10 (1)	1.0 (1)	(1)	26.51	3.60	284.2	0.285
2	20:3 (1)	0.15 (2)	1.5 (2)	(2)	41.73	5.76	367.7	0.482
3	20:3 (1)	0.20 (3)	2.0 (3)	(3)	51.76	7.01	315.4	0.642
4	5:1 (2)	0.10 (1)	1.5 (2)	(3)	21.36	2.58	305.6	0.183
5	5:1 (2)	0.15 (2)	2.0 (3)	(1)	35.86	3.60	402.1	0.306
6	5:1 (2)	0.20 (3)	1.0 (1)	(2)	45.21	2.67	549.5	0.264
7	4:1 (3)	0.10 (1)	2.0 (3)	(2)	32.13	4.19	401.4	0.314
8	4:1 (3)	0.15 (2)	1.0 (1)	(3)	33.23	3.98	423.7	0.301
9	4:1 (3)	0.20 (3)	1.5 (2)	(1)	58.11	3.58	532.3	0.411
K_1	1.409	0.782	0.850	1.002				
K_2	0.753	1.089	1.076	1.060				
K_3	1.026	1.317	1.262	1.126				
R	0.656	0.535	0.412	0.124				

$B > C$, 最佳工艺为 $A_1B_3C_3$, 即 CS 溶液与 TPP 溶液的体积比为 20:3, GA 质量浓度为 0.2 mg/mL, CS 质量浓度为 2 mg/mL。方差分析表明, A 因素有显著性意义 ($P < 0.05$)。

2.6 优化处方验证

将 40 mg CS 溶解于 20 mL 1%的醋酸水溶液中, 制得 2.0 mg/mL 的 CS 澄清溶液, 将 4 mg 的

GA 溶解于 20 mL 1%的醋酸水溶液中, 制得 0.175 mg/mL 的 GA 水溶液, 在 720 r/min 磁力搅拌下, 将 GA 的醋酸水溶液加入 CS 醋酸水溶液中, 待搅拌均匀 (约 30 min)。用 NaOH 0.10 g/mL 调节溶液的 pH 值至 5。在磁力搅拌下, 将 1.0 mg/mL TPP 水溶液以每 3 秒 1 滴的速度滴入其中, 直至溶液刚产生乳光为止 (约 3 mL)。过 0.45 μ m 的微孔滤膜,

表2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.072 39	2	28.167	$P < 0.05$
B	0.048 05	2	18.696	
C	0.028 38	2	11.043	
D(误差)	0.002 57	2		

$F_{0.01}(1, 2) = 99.00$ $F_{0.05}(1, 2) = 19.00$

即得 GA-CS-NPs 胶体。按上述最优工艺制备 3 批 GA-CS-NPs。结果表明, 纳米粒形态圆整, 粒径分布均匀, 平均粒径 (310.27 ± 10.02) nm, 包封率 $(51.42 \pm 0.43)\%$, 载药量 $(8.07 \pm 0.47)\%$ 。

2.7 形态观察

取少量用 15%乙醇稀释 10 倍的 GA-CS-NPs 溶液, 滴至有碳膜的铜网上, 稍干后用磷钨酸染色, 用滤纸吸干边缘混悬液于透射电子显微镜下观察纳米粒的形态。透射电镜照片见图 2, 可见纳米粒呈圆形或类圆形, 大小及分布较均匀。

2.8 粒径及分布

取适量 GA-CS-NPs 胶体, 用激光粒度分析仪测定纳米粒平均粒径和 PDI, 得到粒径分布图, 见图 3。

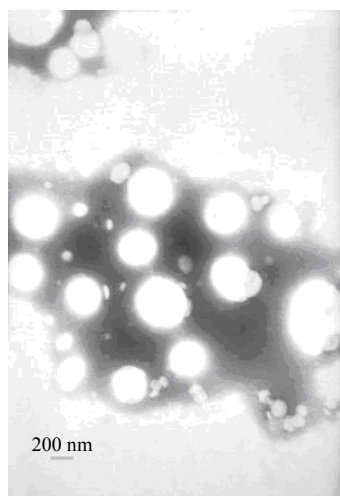


图2 纳米粒的透射电镜图

Fig. 2 TEM Photograph of nanoparticles

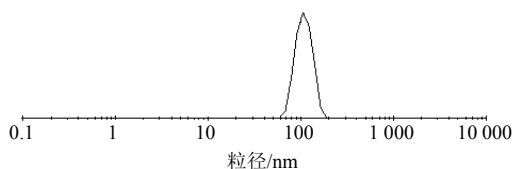


图3 优化工艺制备的纳米粒粒径分布图

Fig. 3 Size distribution of majorized GA-CS-NPs

2.9 纳米粒稳定性考察

将制备的 GA-CS-NPs 混悬液分别保存于 4 ℃ 冰箱与室温 (温度为 18~25 ℃) 条件下, 分别在 0、15 d 及 1、2、4、6 个月定时取样测定其包封率、pH 值, 并观察其粒径大小变化, 考察其稳定性, 结果见表 3。经过考察发现, 保存于 4 ℃ 冰箱中的纳米粒外观没有太大变化, 仍是淡蓝色乳光的胶体溶液; 保存于室温条件下的 GA-CS-NPs 的胶体溶液有聚集沉淀现象。

表3 4 ℃和室温下纳米粒的稳定性 (n=3)

Table 3 Stability of nanoparticles at 4 ℃ and indoor temperature (n=3)

时间	pH 值		包封率/%		平均粒径/nm	
	4 ℃	室温	4 ℃	室温	4 ℃	室温
0 d	5.00	5.00	50.00	50.00	302.2	302.2
15 d	4.98	4.96	49.95	49.93	304.6	311.4
1 个月	4.95	4.91	49.91	49.89	309.1	317.5
2 个月	4.93	4.87	49.88	49.85	313.3	328.2
4 个月	4.91	4.82	49.84	49.76	316.1	344.6
6 个月	4.83	4.73	49.76	49.64	323.9	419.3

由表 3 可知, 冰箱 (4 ℃) 中 GA-CS-NPs 测得的包封率、pH 值、粒径各项指标变化不大, 说明 GA-CS-NPs 在 4 ℃ 条件下稳定性良好。但室温下的纳米粒测得包封率、pH 值变小且粒径明显增大。所以, 纳米粒胶体溶液应保存于低温条件下, 在低温条件下, 载药纳米粒具有一定的稳定性。

3 讨论

离子交联法作用时间短、条件温和, 未使用有机溶剂, 未经历高温高压, 对于所加载药物的生物性质影响极小, 且易于得到稳定、均一粒径的纳米粒^[6], 因此, 本实验采用离子交联法制备。其制备原理是利用 CS 在稀酸水溶液中形成带正电的阳离子, TPP 溶解形成带负电的阴离子, 阴阳离子交联从而形成纳米粒。

纳米粒的载药量和包封率是药物制备工艺与临床应用的 2 个重要的评价指标^[11]。载药量是载体携带药物的量, 载药量越高, 其临床的用量就会降低, 对一些长期用药的慢性病病人来说, 可以减低用量及服用大量辅料给身体带来的危害。包封率则指 CS 纳米粒所携带的药物量占药物总投入量的百分比, 是对药物利用率的考察。同时也能反映工艺的成熟程度, 包封率高则说明制备工艺好, 药物

的损失小,即可减少投药量,节省药物成本。故在实验中应尽量提高载药量与包封率。实验发现,CS与TPP的体积比可以影响载药量与包封率,合适的比值可以得到高载药量和包封率的药物,这与相关研究结论基本一致^[16-17]。本实验制得的纳米粒外观圆整,粒径分布均匀,但由于是首次制备GA-CS-NPs,其包封率与载药量相对较低,因此制备工艺有待进一步完善。

总之,本实验制备的GA-CS-NPs形态完整,粒径分布均匀,包封率稳定,为进一步考察其药动学特征、靶向特性和研究生物利用度等内容提供了方法学和相关实验依据。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 周荣汉. 中国资源学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [4] 袁琼英, 厚钰, 石碧坚, 等. 甘草甜素的药动学比较 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7): 903-905.
- [5] 郭波红, 程怡, 林绿萍. 甘草次酸脂质体的制备及其药剂学性质的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 380-383.
- [6] 胡玮. 肝靶向乳糖化去甲斑蝥素/N-乳糖酰壳聚糖纳米粒的研制 [D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [7] 何黎黎, 邓黎, 林芸竹. 红景天苷壳聚糖纳米粒的制备及其体外释放性能研究 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 552-556.
- [8] 仲博, 张岭, 张莉, 等. 麻黄碱壳聚糖修饰脂质体凝胶剂的制备及体外透皮研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 70-73.
- [9] 李纳, 汤丹丹, 王丽雯, 等. 喷雾干燥法制备姜黄素磷脂复合物壳聚糖微球干粉吸入剂及其表征 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2475-2481.
- [10] Troutier A L, Ladavière C. An overview of lipid membrane supported by colloidal particles [J]. *Adv Colloid Interfac*, 2007, 133(1): 1-21.
- [11] Diebold Y, Jarrin M, Sáez V, *et al*. Ocular drug delivery by liposome-chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP) [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(8): 1553-1564.
- [12] 冀艳艳, 韩国华, 朱澄文. 改善口服难溶性药物生物利用度的方法 [J]. 中国药剂学杂志, 2012, 10(5): 86-91.
- [13] 张洪, 沈瑶, 闰士君, 等. 青蒿琥酯-壳聚糖纳米粒的制备及质量评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(5): 349-355.
- [14] 姚倩, 侯世祥, 卢懿, 等. 白藜芦醇壳聚糖纳米粒的制备及理化性质 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(6): 444-447.
- [15] Jiang Q L, Hai L, Chen L, *et al*. Synthesis of a novel multivalent galactoside with high hepatocytetargeting for gene delivery [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(2): 127-129.
- [16] 杨文静, 王婷, 何农跃. CS/TPP 纳米微胶囊的制备及其载药性能 [J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(3): 625-628.
- [17] 黄佩文, 陈苏萍, 魏晓红, 等. 壳聚糖/水杨酸接枝物纳米粒用于释放阿霉素的眼研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2014, 31(1): 61-66.