

## 基于白及多糖的黄藤素纳米柔性脂质体膜剂的制备研究

程玉钊<sup>1</sup>, 郝旭亮<sup>1\*</sup>, 付丽娜<sup>2</sup>, 何树苗<sup>2</sup>, 李伟泽<sup>2\*</sup>, 赵宁<sup>2</sup>, 王丹<sup>2</sup>, 傅文博<sup>2</sup>, 黄楷迪<sup>2</sup>, 董叶彤<sup>2</sup>

1. 山西省中医药研究院, 山西 太原 034000

2. 西安医学院, 陕西 西安 710021

**摘要:** **目的** 以白及多糖 (BSP) 为成膜材料, 制备黄藤素 (PA) 纳米柔性脂质体 (PFL) 膜剂, 并评价其药剂学相关性, 为其进一步应用奠定基础。**方法** 采用注入法制备黄藤素纳米柔性脂质体, 匀浆涂布法制备黄藤素纳米柔性脂质体白及多糖膜剂 (PFL-BPF); 采用电子显微镜、差示扫描量热仪 (DSC) 和体外透黏膜实验等对 PFL-BPF 进行表征和评价。**结果** 以 BSP 为成膜材料时, PFL 与 BSP 的相容性良好且易于成膜; 所得 PFL-BPF 的外观平滑、无气泡、柔韧性与挺度适宜; PFL-BPF 具有良好的生物黏附性, 黏附于黏膜后耐生理盐水冲刷时间为 (130±7) min。PFL-BPF 在 0.5 h 时, 促进 PA 渗入黏膜的剂量为 32.41 μg/g, 分别为黄藤素水溶液白及多糖膜剂 (PL-BPF)、空白柔性脂质体+黄藤素白及多糖膜剂 (BLP+PA-BPF) 的 3.17 倍和 1.9 倍 (*t* 检验, *P*<0.05); 2.5 h, 分别为 PL-BPF、BLP+PA-BPF 的 2.67 倍和 1.89 倍。表明其能够显著促进水溶性药物 PA 透过黏膜且缓释作用强; DSC 显示其促进药物透黏膜吸收的可能机制为柔性脂质体扰乱黏膜上皮细胞紧密排列而携带药物进入黏膜组织。**结论** PFL-BPF 成膜性好、黏附作用持久、耐冲刷能力强, 且制备工艺简单可行, 能够显著地促进药物透过黏膜, 因此, 纳米柔性脂质体膜剂是一种良好的透黏膜给药载体, 具有广阔的应用前景。

**关键词:** 纳米柔性脂质体; 白及多糖; 膜剂; 黄藤素; 匀浆涂布法; 柔韧性; 挺度; 生物黏附性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2551-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.010

## Preparation of palmatine-loaded flexible nano-liposomes films based on *Bletilla striata* polysaccharides

CHENG Yu-chuan<sup>1</sup>, HAO XU-liang<sup>1</sup>, FU Li-na<sup>2</sup>, HE Shu-miao<sup>2</sup>, LI Wei-ze<sup>2</sup>, ZHAO Ning<sup>2</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>, FU Wen-bo<sup>2</sup>, HUANG Kai-di<sup>2</sup>, DONG Ye-tong<sup>2</sup>

1. Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 034000, China

2. Xi'an medical University, Xi'an 710021, China

**Abstract: Objective** To prepare palmatine-loaded flexible nano-liposomes (PFL) films with *Bletilla striata* polysaccharide (BSP) as membrane material, and evaluate its pharmacy related performance in order to lay the foundation for further application. **Methods** The PFL was prepared by injection method and the films of PFL based on *Bletilla striata* polysaccharide (PFL-BPF) was prepared by homogenate coating method. The PFL-BPF was characterized and evaluated by electron microscopy, differential scanning calorimeter (DSC), and *in vitro* transmucosal membrane experiment. **Results** The PFL and BSP had good compatibility and easy to film with BSP as membrane material. The appearance of PFL-BPF obtained was smooth, non-bubble, flexible, and suitable stiffness; PFL-BPF had good biological adhesion. The time of scouring the film agent from mucous membrane with normal saline was (130±7) min. At 0.5 h, the dose of PFL-BPF promoting palmatine (PA) infiltration to mucosa was 32.41 μg/g. It was 3.17 times higher than those of PA solution based on BSP (PL-BPF) and 1.9 times for PA common liposomes based on BSP (BLP+PA-BPF) (*t*-test, *P*<0.05); At 2.5 h, it was 2.67 times and 1.89 times higher than those of PL-BPF and BLP+PA-BPF, respectively. It showed that PFL-BPF could significantly promote the water-soluble drug PA through mucosa membrane and release it slowly. The results of DSC showed that the possible mechanism for promoting the absorption of PA through mucosa membrane was that the flexible liposomes disturbed the

收稿日期: 2018-01-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303231); 陕西省自然科学面上项目 (2017JM8109); 西安医学院药学省级重点学科建设项目 (2016YXXK01; 2016YXXK07)

作者简介: 程玉钊, 主管药师, 研究方向为中药新剂型与新制剂。Tel: (0351)4168040 E-mail: chengyuchuan2004@163.com

\*通信作者 郝旭亮, 主任药师, 研究方向为中药新剂型与新制剂。Tel: (0351)4168040 E-mail: hxliang-01@163.com

李伟泽, 教授, 研究方向为药物新剂型、新技术与新制剂。Tel: (029)86177546 E-mail: weizeli@126.com

mucosal epithelial cells and carried the drug into the mucosal tissue. **Conclusion** The PFL-BPF had the advantages of good film-forming property, lasting adhesive attraction, strong scour resistance, simple and feasible preparation process, and could promote drug permeation into mucosa obviously. Therefore, the flexible nano-liposomes film is a good drug carrier for the transmucosal drug delivery applications and has a wide application prospect.

**Key words:** flexible nano-liposomes; *Bletilla striata* polysaccharide; films; palmatine; homogenate coating method; flexible; stiffness; biological adhesion

黏膜给药系统 (mucosal drug delivery system) 是指使用合适的载体将药物与人体黏膜部位 (如口腔、阴道等) 紧密接触, 通过上皮细胞进入局部或全身血液循环而起效的给药方式。因其具有给药方便、可避免胃肠道首关效应的特点, 日渐成为研究热点<sup>[1-3]</sup>。但是, 黏膜结构分为 3 层, 其中上表皮层由扁平而致密的细胞有序排列组成, 是药物透过舌下黏膜吸收的主要屏障, 这使得水溶性药物不易透过黏膜而吸收。

纳米柔性脂质体 (flexible nano-liposomes, FL) 是在其脂质双分子层中加入了柔软剂如乙醇、丙二醇等而具有较高的柔软性和变形性, 其能够显著促进水溶性药物透过黏膜如阴道黏膜和鼻黏膜而吸收, 且对黏膜安全无刺激, 是一种新型透黏膜给药的载体<sup>[4-8]</sup>。但是, 液体状态的脂质体存在易聚集合并、药物泄露与使用过程中易于流动而损失的弊端, 因此阻碍了其在透黏膜领域的应用。白及多糖 (*Bletilla striata* polysaccharide, BSP) 是一种水溶性高分子多糖, 主要由  $\beta$ -葡萄糖和  $\alpha$ -甘露糖组成, 相对分子质量约为  $1.35 \times 10^5$ , 溶于水可形成生物黏附性良好的空间三维网状结构凝胶<sup>[9-10]</sup>; 由于 BSP 相对分子质量大、分子链长, 因此失水后形成的膜透明坚韧且具有网状空间结构以容纳更多的药物或微粒制剂; 此外, BSP 还具有良好的止血、抗炎、促进黏膜新生等药理作用<sup>[11]</sup>; 因此, BSP 作为一种生物降解性的新型高分子材料被广泛研究<sup>[12-14]</sup>。本实验以水溶性药物黄藤素 (palmatine, PA) 为模型药物, 将 PA 封装于纳米柔性脂质体再分散于 BSP 凝胶液中, 通过涂布成膜、氮气流干燥制备 PA 纳米柔性脂质体白及多糖膜剂 (PFL-BPF), 以期解决液体状态下脂质体药物泄露、稳定性低与水溶性药物不易透过黏膜而吸收的弊端, 为黏膜给药提供一种新型高效的给药载体, 目前, 尚未见到类似的研究报道。

## 1 仪器与材料

SIGMA1-14 离心机, 赛多利斯科学仪器公司; 52-AA 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; FJ-200

高速分散匀质机, 上海标本模型厂; Agilent1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; B11-1 型恒温磁力搅拌器, 上海司乐仪器有限公司; Quintix224-1CN 电子天平, 赛多利斯科学仪器北京有限公司; JOYN-DCY-12S 水浴氮吹仪, 上海乔跃电子有限公司; JEM-2000EX 透射电子显微镜, 日本电子株式会社; Hitachi-3500 扫描电子显微镜, 日本日立公司; DSC1 差示扫描量热仪, Stare 系统, 瑞士梅特勒-托利多公司。

PA, 质量分数  $\geq 98\%$ , 批号 XC20140304, 小草植物科技有限责任公司; 注射用大豆卵磷脂, 天津市科密欧化学试剂开发中心; 胆固醇, 上海山浦化工有限公司; 1,2-丙二醇, 天津市风船化学试剂科技有限公司; 氯化钠注射液, 西安京西双鹤药业有限公司; 其他试剂均为分析纯。BSP, 自制。

猪口腔组织, 西安市屠宰场。

## 2 方法

### 2.1 PA 含量测定方法

**2.1.1 色谱条件** 采用 HPLC 法测定 PA 浓度。色谱柱为 Hyper-sil BDS  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  4.6 mm, 5.0  $\mu$ m) 柱, 流动相为乙腈-0.4%磷酸 (20:80), 检测波长 345 nm, 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 40  $^{\circ}$ C, 进样量 20  $\mu$ L。

**2.1.2 标准曲线建立** 精密称取 PA 对照品 28.0 mg, 加双蒸水配制成质量浓度为 0.84、2.8、8.4、14.0、25.2  $\mu$ g/mL 的对照品溶液, 精密移取各质量浓度溶液 20  $\mu$ L, 注入 HPLC 中测定, 并以峰面积为纵坐标 ( $A$ ), 以质量浓度为横坐标 ( $C$ ) 进行线性回归, 建立标准曲线。得标准曲线  $A=94.637 C-43.44$ ,  $r=0.999 8$ , PA 在 0.84~25.2  $\mu$ g/mL 内有良好的线性关系。

### 2.1.3 方法学考察

(1) 精密度考察: 精密吸取 14.0  $\mu$ g/mL 的 PA 对照品溶液 20  $\mu$ L, 在“2.1.1”项色谱条件下重复进样测定 5 次, PA 峰面积的 RSD 为 0.75% ( $n=5$ ), 表明精密度良好。

(2) 重复性考察: 精密量取 PFL 0.02 mL, 加

入 3 mL 的 12% Triton X-100 甲醇溶液消解脂质体至澄清, 摇匀, 13 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 20  $\mu$ L, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 结果显示 PA 峰面积 RSD 为 0.81% ( $n=6$ ), 表明重复性良好。

(3) 稳定性考察: 取“(2)”项中的 1 份离心后的样品, 分别于室温放置 0、3、6、9、12、24 h, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 结果显示 PA 峰面积 RSD 为 1.03%, 表明样品溶液在室温放置 24 h 内基本稳定。

(4) 加样回收率考察: 精密量取 8.4、14.0、25.2  $\mu$ g/mL 的 PA 对照品溶液各 2 mL, 分别加入空白柔性脂质体 1 mL, 再加 3 mL 的 12% Triton X-100 甲醇溶液消解脂质体至澄清, 摇匀, 13 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 20  $\mu$ L 进样测定, 计算回收率分别为 98.6%、98.0%、96.1%, RSD 分别为 1.01%、1.06%、1.02% ( $n=5$ )。

**2.1.4 包封率测定** PFL-BPF 用适量蒸馏水复溶后, 精密吸取 PFL 0.75 mL 于 2 mL 离心管中, 加入鱼精蛋白溶液 (10 mg/mL) 0.75 mL, 摇匀, 静置 3 min, 13 000 r/min 离心 5 min, 沉淀物用 12% Triton X-100 甲醇溶液消解至澄清透明, 取上清液 20  $\mu$ L 进样, 按照公式包封率 =  $W_{\text{包封}}/W_{\text{总量}}$ , 计算包封于脂质体内的药量。

## 2.2 PFL-BPF 的制备

**2.2.1 BSP 的提取**<sup>[15-16]</sup> 称取白及饮片 20 g, 加入 10 倍量水浸泡 90 min, 90  $^{\circ}$ C 恒温水浴箱中浸泡提取 90 min, 提取 2 次。合并 2 次提取液, 于旋转蒸发器中浓缩至每毫升提取液相当于生药材 1 g, 放至室温, 加入 95% 乙醇使含醇量达到 75%, 静置 24 h, 经真空抽滤得滤饼, 氮气流吹干后粉碎, 即得白色粉末状 BSP (采用苯酸-硫酸法测定其中 BSP 质量分数为 85.67%), 阴凉处保存。

**2.2.2 PFL 的制备** 称取 3.5 g 卵磷脂与 0.02 g 胆固醇置于茄形瓶内, 加 10 mL 无水乙醇振摇至溶解, 于 50  $^{\circ}$ C、-0.05 MPa 条件下浓缩至 2 mL, 得油相。另称取 1,2-丙二醇 20 g 加入 76 g 蒸馏水中混合均匀, 得水相; 取 1/3 水相, 加入 0.2 g PA 振摇溶解后置于磁力搅拌器上, 于 50  $^{\circ}$ C、转速 500 r/min、氮气氛围下将油相缓慢注入其中, 搅拌 5 min 后高速 (20 000 r/min) 匀质 5 min, 再加入剩余水相并混匀, 经 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜循环滤过 2 次, 即得, 4  $^{\circ}$ C 保存备用。

**2.2.3 空白柔性脂质体 + PA (BLP + PA) 的制备**

依照 PFL 制备方法, 处方中去除 PA 得空白柔性脂质体 (BLP), 然后加入 0.2 g PA, 搅拌使其充分溶解, 即得。

**2.2.4 PA 水溶液 (PL) 的制备** 称取 0.25 g PA, 20 g 丙二醇, 加入 79.75 g 双蒸水振摇至溶解, 即得。

**2.2.5 膜剂的制备** 取上述所得 PFL、BLP + PA、PL 各 10 mL 分别加入到盛有处方量 BSP 的容器中, 同一方向充分搅拌, 使 BSP 完全溶解, 加入适量纯化水继续搅拌使分散剂分散均匀, 静置脱泡; 取上述混合溶液涂布于洁净的玻璃板上, 匀浆涂布法制膜, 氮气氛围 40  $^{\circ}$ C 干燥, 起膜, 即得 PFL-BPF、BLP + PA 白及多糖膜 (BLP + PA-BPF)、PA 白及多糖膜 (PL-BPF); 将其切割成 1.5 cm  $\times$  1.5 cm 大小若干块, 放入保鲜袋中密封保存, 备用。

**2.2.6 膜剂质量评价方法** 膜剂的柔韧性、挺度、色泽透明度、均匀度对于黏膜给药具有重要影响, 因此, 本实验将膜剂的柔韧性、挺度、色泽透明度、均匀度作为评价指标并打分, 每项 2.5 分, 满分 10 分, 逐项评分后计算综合得分 (composite scores, CS), 并以 CS 为评价指标优化膜剂的成型条件。

**2.2.7 PFL 和 PFL-BPF 结构观察** 将 PFL 适量置于铜载网上, 晾干后用磷钨酸 (1.5%) 进行负染色, 采用透射电子显微镜 (TEM) 观察; 将 PFL-BPF 用导电胶固定喷金后, 采用扫描电子显微镜 (SEM) 观察。

## 2.3 膜剂黏附性测定

取离体猪口腔组织颊黏膜, 仔细剥离皮下脂肪层和结缔组织, 用生理盐水冲洗干净, 并切成大小 2.0 cm  $\times$  2.0 cm。分别选用 PFL-BPF、BLP + PA-BPF、PL-BPF, 按照图 1 所示装置测定 3 种膜剂的滞留时

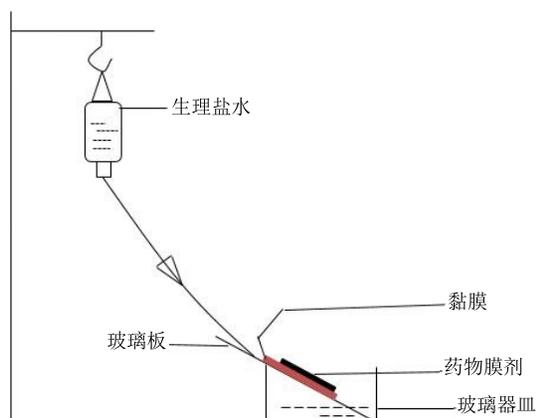


图 1 膜剂黏附力测定自制装置

Fig. 1 Self-made device for determining adhesion of film agents

间，每组测 3 次。生理盐水接触到膜剂开始计时，膜剂被完全冲下玻璃板时，计时结束。用膜剂在玻璃板上的停留时间评价膜剂的黏附性大小<sup>[17]</sup>。

### 2.4 PA 的黏膜渗透性评价

取猪口腔黏膜按“2.3”项下方法处理，分别置于玻璃蒸发皿中；另取 PFL-BPF、BPL+PA-BPF、PL-BPF 依次黏附于各猪口腔黏膜上，封口膜封闭蒸发皿，分别于 0.5、1、1.5、2、2.5 h 取黏膜组织测定药物滞留量。

黏膜处理方法：除去表面药物，称质量，剪碎，加入 2.0 mL 乙腈溶液匀浆，10 000 r/min 离心 15 min，吸取上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，取 20 μL 注入高效液相色谱仪，测定 PA 的含量。滞留量以单位质量黏膜中含有 PA 的量表示。同法处理猪口腔黏膜，将 PFL-BPF 作用于猪口腔黏膜 2 h 后，小心将二者分离；用差示扫描量热仪 (DSC) 在加热速率 20 °C/min，升温范围为 -20~200 °C，氮气条件下对作用前后的黏膜样品进行扫描分析。

## 3 结果

### 3.1 BPF 对 PFL 药剂学性质的影响

PFL 为圆球形结构 (图 2-A)，0 d 时，PFL 对 PA 的包封率在 (81.00±2.16) % (n=3)，粒径为 (197±15) nm，表面 Zeta 电位为 (-49.00±2.18) mV。放置 7 d 后，液态 PFL 的包封率在 (57.00±2.31) % (n=3)，粒径变为 (249±16) nm，表面

Zeta 电位为 (-37.00±2.27) mV；而 PFL-BPF 中脂质体为包裹了 BSP 高分子的圆球状 (如图 2-B 所示)，0 d 时，其对 PA 的包封率在 (80.00±1.73) % (n=3)，PFL 粒径为 (198±11) nm，表面 Zeta 电位 (-48.00±2.26) mV (n=3)，与 0 d 时 PFL 的包封率、粒径与 Zeta 电位均无显著性差异 (t 检验，P>0.05)，放置 7 d 后，PFL-BPF 对 PA 的包封率在 (79.00±1.85) % (n=3)，PFL 粒径为 (197±13) nm，表面 Zeta 电位 (-47.00±2.18) mV (n=3)，与 PFL-BPF 在第 0 天时的包封率、粒径与 Zeta 电位基本无差异。结果表明，在液体状态下脂质体由于本身的热力学与动力学不稳定性，而易发生微粒聚集合并与药物泄露；制成膜剂后，PFL 被均匀包埋于白及多糖高分子骨架空隙内，避免了脂质体微粒由于热力学与动力学作用下的聚集合并和药物泄露，也避免了与外界环境的直接接触，因此，提高了脂质体的稳定性。

### 3.2 膜剂制备条件的确定

由于 BSP 是一种水溶性高分子多糖，其质量浓度越高则凝胶的黏稠度与内聚力越大，进而影响脂质体微粒在其中的分散程度与膜剂制备过程的难易程度，因此，确定合适的 BSP 质量浓度十分重要。

由表 1 可知，膜剂的 CS 随着 BSP 质量浓度的增加逐渐增大，当 BSP-PFL (质量与体积比) 为 1:4 时，所得膜剂具有最大 CS 值；而当 BSP-PFL 高于 1:4 时，CS 值逐渐降低。其原因为当 BSP-PFL 低于 1:4 时，成膜材料不足而难于充分包埋 PFL，PFL 中的柔软剂丙二醇对于膜剂而言是一种优良的增塑剂，当其含量过高时也造成膜剂的玻璃转化点温度过低，因此不易形成结构完整、质地均匀的膜剂，造成制剂成型困难。而当 BSP-PFL 大于 1:4 时，由于 BSP 质量浓度过高，高分子链之间紧密无序的“缠结”程度增强并使体系黏稠度与内聚力增大<sup>[18-19]</sup>，从而使 PFL 难于均匀分散在 BSP 凝胶液

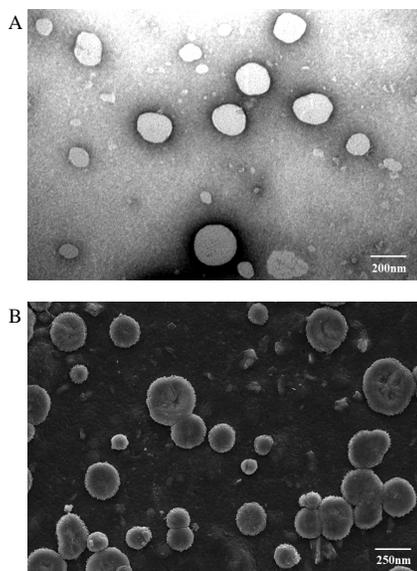


图 2 PFL 的透射电镜图 (×100 000, A) 和 PFL-BPF 的扫描电镜图 (×5 000, B)

Fig. 2 TEM image of PFL (× 100 000, A) and SEM image of PFL-BPF (× 5 000, B)

表 1 BSP 质量浓度对 PFL-BPF CS 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )  
Table 1 Effects of BSP concentration on CS of PFL-BPF ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

BSP 与 PFL 比例	CS 值
1 : 10	2.5±0.23
1 : 5	7.0±0.63
1 : 4	8.2±0.91
1 : 3	6.1±0.55
1 : 2	3.3±0.29

中且极易引入气泡，同时，体系较高的黏稠度和内聚力造成涂膜操作困难；此外，BSP 质量浓度过高时，由于 PFL 对膜剂的增塑作用弱化，造成膜剂柔韧性降低、挺度增大，而膜剂的柔韧性和挺度对于黏膜给药具有重要影响，柔韧性低、挺度高贴敷黏膜后异物感强，黏附作用发生缓慢而易于脱落，因

此，导致膜剂的 CS 值降低。

为了使膜剂易于成型且质量良好，选择 BSP-PFL 为 1:4 作为制备 PFL-BPF 的最佳配比，按此配比分别制备 4 批验证（规格 1.5 cm×1.5 cm）。结果如图 3 所示，由图可看出所得 4 批膜剂色泽均匀、具有一定的挺度，各批次外观基本一致。

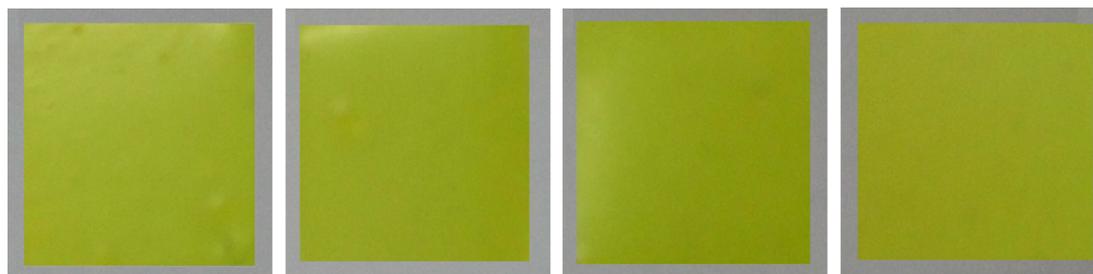


图 3 4 批 PFL-BPF 外观性状

Fig. 3 Appearance characteristics of four batches of PFL-BPF

### 3.3 膜剂的黏附性

在生理盐水的冲刷作用下，膜剂对黏膜的黏附性对比如表 2 所示。PFL-BPF 的平均黏附时间为 (130.6±12.7) min 显著高于 BLP+PA-BPF (92.0±10.8) min 与 PL-BPF (51.3±6.2) min，且差异显著 (*t* 检验, *P*<0.05)，其原因可能是由于纳米结构利于增强制剂与黏膜的黏附作用，而微粒结构的粒径越小、磷脂膜柔性越高，与黏膜的黏附作用越强。良好的黏附性能有利于膜剂对于局部病灶发挥长效缓释作用，提高了局部疗效、降低了给药次数。

表 2 不同膜剂的黏附时间 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Adhesion time of different film agents ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

不同膜剂	黏附时间/min
PFL-BPF	130.6±12.7
BLP+PA-BPF	92.0±10.8
PL-BPF	51.3±6.2

### 3.4 膜剂的黏膜渗透性

如图 4 所示，0.5 h 时，PFL-BPF 促进 PA 渗入黏膜组织的剂量为 32.41 μg/g，分别为 PL-BPF、BLP+PA-BPF 的 3.17 倍和 1.90 倍；2.5 h 时，分别为 PL-BPF、BLP+PA-BPF 的 2.67 倍和 1.89 倍。表明 PFL-BPF 能够促进水溶性药物 PA 进入黏膜组织，且具有较强的缓释作用；其原因将水溶性药物封装于柔性脂质体中，柔性脂质体能够通过变形与细胞融合或扰乱细胞磷脂膜的有序排列从而有利于使药物进入黏膜组织<sup>[8]</sup>。

DSC 扫描（图 5）也显示，PFL-BPF 与猪口腔黏膜作用后，膜剂原有的 PA 脂质体的特征吸收峰消失，而黏膜在药物的作用下出现 PA 的特征吸收

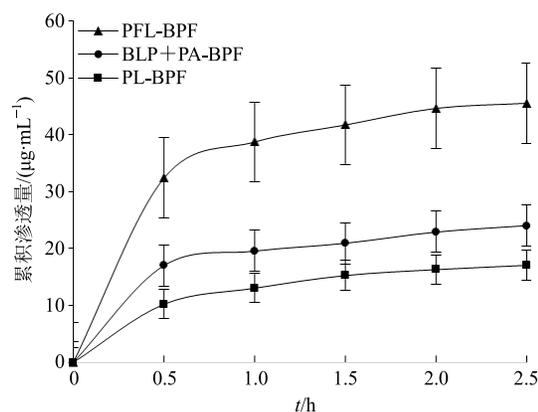


图 4 PA 透过黏膜累积渗透量 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Cumulative permeable amount of PA ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

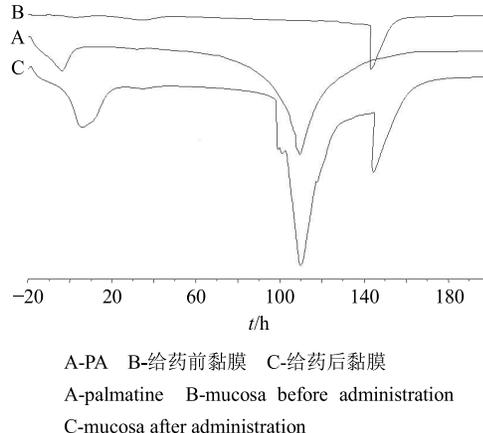


图 5 PFL-BPF 作用于黏膜前后的 DSC 扫描图谱

Fig. 5 DSC figures of mucosa before and after administration of PFL-BPF

峰,表明 PFL 进入黏膜组织。此外,PFL-BPF 与黏膜的紧密黏附,也在一定程度上通过减少黏膜黏液的影响而利于药物进入黏膜组织。

#### 4 讨论

黏膜给药与传统的口服给药相比具有如下优点:用药方便,患者依从性较好;黏膜酶活性低,药物不易被降解破坏;可避免胃肠道降解作用与肝脏首过效应。因此,黏膜给药成为近年来的研究热点。然而,黏膜上表皮层由扁平而致密的细胞有序排列组成,这使得水溶性药物不易透过黏膜而被吸收;而且黏膜表面分泌的黏液对附于药物的冲刷作用,使药物作用时间短,因此,开发能够使药物高效进入黏膜组织且作用时间长的新型给药载体对于黏膜给药显得尤为重要。本实验将水溶性药物 PA 制备成 PA 纳米柔性脂质体,解决了水溶性药物较难透过生物黏膜的缺点<sup>[7]</sup>,0.5 h 时,PFL-BPF 促进 PA 渗入黏膜的剂量分别为 PL-BPF、PPCL-BPF 的 3.17 倍和 1.90 倍 ( $t$  检验,  $P < 0.05$ ); 2.5 h, 分别为 PL-BPF、PCL-BPF 的 2.67 倍和 1.89 倍。同时,以 BSP 为成膜材料,膜剂不仅易于成型、质地均匀,还具有良好的柔韧性和挺度,也解决了液体状态下脂质体中药物容易泄露<sup>[20]</sup>与稳定性差的缺陷,放置 7 d, PFL-BPF 中脂质体的包封率、粒径与表面电位与第 0 天 PFL 均无差异 ( $t$  检验,  $P > 0.05$ ); BSP 本身具有止血、抗炎、促进创面愈合等药理活性,也具有较好的生物黏附性与可降解性。因此,基于 BSP 为膜剂材料的纳米柔性脂质体白及多糖膜剂为黏膜给药提供了一种新型高效与可生物降解的给药载体,具有较好的科学意义和广阔的应用前景。

#### 参考文献

- [1] 段晓颖,郝亚洁,刘晓龙,等. 黏膜给药系统药物吸收情况研究进展 [J]. 中医学报, 2014, 29(3): 424-426.
- [2] 沈淑媛,吴 赟,王成港,等. 口腔速溶膜剂的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 287-291.
- [3] 李玉清,章德军,黄绳武. 黏膜给药系统评价方法的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(2): 91-94.
- [4] 韩文霞,李伟泽,汪兴军,等. 盐酸青藤碱纳米柔性脂质体的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 671-675.
- [5] Li W Z, Zhao N, Zhou Y Q, et al. Post-expansile hydrogel foam aerosol of PG-liposomes: A novel delivery system for vaginal drug delivery applications [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1): 62-169.
- [6] Li W Z, Zhou Y Q, Zhao N, et al. Pharmacokinetic behavior and efficiency of acetylcholinesterase inhibition in rat brain after intranasal administration of galanthamine hydrobromide loaded flexible liposomes [J]. *Environ Toxicol Pharm*, 2012, 34(2): 272-279.
- [7] Li W Z, Hao X L, Zhao N, et al. Propylene glycol-embodying deformable liposomes as a novel drug delivery carrier for vaginal fibrauretin delivery applications [J]. *J Controll Release*, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.02.024.
- [8] 李伟泽,付丽娜,赵 宁,等. 黄藤素柔性纳米脂质体的制备及体外透黏膜给药研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(24): 2139-2145.
- [9] Lee T W, Kim J C, Hwang S J. Hydrogel patches containing triclosan for acne treatment [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(3): 407-412.
- [10] 瞿 燕,张 晨,廖祯诚,等. 白及多糖应用于医用生物材料的探讨 [J]. 中药与临床, 2017, 8(5): 54-58.
- [11] 崔向磊. 白及多糖的结肠生物可降解性与抗溃疡性结肠炎活性研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [12] Kong L S, Yu L, Feng T, et al. Physicochemical characterization of the polysaccharide from *Bletilla striata*: Effect of drying method [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, doi: 10.1016/j.carbpol.2015.02.042.
- [13] 王斯韬,朱峻霄,崔秀明,等. 白及多糖外用凝胶的制备与评价 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 888-893.
- [14] 李玉先. 阿莫西林白芨胶生物粘附缓释胶囊的研制 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2005.
- [15] 赵 宁,李伟泽,张 倩,等. 白及多糖提取工艺优化 [J]. 应用化工, 2015, 44(12): 2212-2215.
- [16] 徐花荣. 白及多糖的提取分离及其在中药水凝胶巴布剂型中的应用 [D]. 西安: 西北大学, 2006.
- [17] 朱晓亮,曾 抗,李建华,等. 脂质体鬼臼毒素壳聚糖膜剂的制备及其体外生物黏附性的研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2005, 21(1): 7-9.
- [18] Biswajit M, Sushmita M, Ritu G, et al. A comparison between povidone-ethylcellulose and povidone-eudragit transdermal dexamethasone matrix patches based on *in vitro* skin permeation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 59(3): 475-483.
- [19] 王 健,毕殿洲. 生物粘附材料的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(5): 373-380.
- [20] 赵 宁,程玉钊,李伟泽,等. 白及多糖凝胶对黄藤素纳米柔性脂质体性质的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(4): 529-535.