

## • 药剂与工艺 •

## 载芒果苷的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒的制备及口服药动学评价

杨丽萍<sup>1</sup>, 王海军<sup>2</sup>, 李伟宏<sup>1</sup>, 王风云<sup>1\*</sup>, 方晓东<sup>3</sup>

1. 河南应用技术职业学院, 河南 郑州 450042

2. 新乡医学院, 河南 新乡 453000

3. 河南大学, 河南 开封 475001

**摘要:** 目的 优化芒果苷的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒 (mangiferin-amino-modified mesoporous silica nanoparticles, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs) 处方, 并进行口服药动学评价。方法 采用溶剂挥发法制备 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs。单因素考察结合 Box-Behnken 设计-效应面法筛选 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方, 测定包封率、载药量、粒径、多分散指数 (polydispersity index, PDI) 和 ζ 电位。X 粉末衍射法分析芒果苷在 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末中的存在状态, 考察 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 在模拟胃肠液中的释药行为, 并拟合体外释药模型。SD 大鼠 ig 给予 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末后采血, 测定血药浓度, 考察口服药动学行为并计算主要药动学参数。结果 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 最佳处方为 NH<sub>2</sub>-MSNs 与芒果苷比例 1.7 : 1, 芒果苷质量浓度为 0.54 mg/mL, 搅拌时间为 11.28 h。MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率为 (92.34 ± 1.04) %, 载药量为 (33.76 ± 0.17) %, 平均粒径为 (204.18 ± 8.66) nm, PDI 值为 0.120 ± 0.014, ζ 电位为 (11.47 ± 0.81) mV。芒果苷在 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末中以无定型状态存在, 在模拟胃肠液中体外释药具有缓释特征, 释药过程符合 Weibull 模型:  $\ln \ln [1/(1 - M_t/M_\infty)] = 1.0320 \ln t - 1.625$ 。口服药动学显示, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 增加至 (4.19 ± 0.87) h, 血药浓度 ( $C_{\max}$ ) 增加至 (1 506.77 ± 404.80) ng/mL, 相对口服生物利用度提高至 4.02 倍。结论 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 增加了芒果苷累积释药度, 显著促进口服吸收。

**关键词:** 芒果苷; 介孔二氧化硅纳米粒; Box-Behnken 设计-效应面法; 缓释特征; Weibull 模型; 口服药动学

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)08-2542-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.005

## Formulation optimization of mangiferin-amino-modified mesoporous silica nanoparticles and oral pharmacokinetics evaluation

YANG Liping<sup>1</sup>, WANG Haijun<sup>2</sup>, LI Weihong<sup>1</sup>, WANG Fengyun<sup>1</sup>, FANG Xiaodong<sup>3</sup>

1. Henan Vocational College of Applied Technology, Zhengzhou 450042, China

2. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

3. Henan University, Kaifeng 475001, China

**Abstract: Objective** To optimize prescriptions of mangiferin-amino-modified mesoporous silica nanoparticles (MF-NH<sub>2</sub>-MSNs), and carry out oral pharmacokinetics evaluation. **Methods** Solvent evaporation method was employed to prepare MF-NH<sub>2</sub>-MSNs. Single factor investigation combined with Box-Behnken response-surface design method was used to investigate the optimal prescriptions of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs. Entrapment efficiency, drug loading, particle size, PDI value and ζ potential of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs were determined. Existence of mangiferin in MF-NH<sub>2</sub>-MSNs powder was analyzed by X-ray powder diffraction (XRPD). *In vitro* release behavior of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs powder in simulated gastrointestinal fluid was also investigated, and the release model was fitted. SD rats were administered intragastrically of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs powder and blood samples were collected, oral pharmacokinetic behavior was investigated and the main pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** Optimal prescriptions of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs: ratio of

收稿日期: 2023-08-08

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划 (23B320013); 河南应用技术职业学院“青年骨干教师”(2022-GGJS-H002); 河南应用技术职业学院“首席技师”(2022-SXJS-HL01)

作者简介: 杨丽萍 (1984—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为临床药学。Tel: (0371)67673862 E-mail: yanglp2023@126.com

\*通信作者: 王风云 (1973—), 女, 硕士, 教授, 研究方向为临床药学及妇科肿瘤研究。Tel: (0371)67673862 E-mail: wangfengyun1973@126.com

NH<sub>2</sub>-MSNs to mangiferin was 1.7:1, concentration of mangiferin was 0.54 mg/mL and the stirring time was 11.28 h. Envelopment efficiency, drug loading, particle size, PDI value and  $\zeta$  potential were  $(92.34 \pm 1.04)\%$ ,  $(33.76 \pm 0.17)\%$ ,  $(204.18 \pm 8.66)$  nm,  $0.120 \pm 0.014$  and  $(11.47 \pm 0.81)$  mV, respectively. Mangiferin existed in an amorphous state in MF-NH<sub>2</sub>-MSNs powder. Drug release *in vitro* has obvious sustained-release characteristics in simulated gastrointestinal fluid, and release process conformed to Weibull model:  $\ln[1/(1-M_t/M_\infty)] = 1.032 0 \ln t - 1.625$ . The  $t_{1/2}$  of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs was increased to  $(4.19 \pm 0.87)$  h,  $C_{\max}$  was enhanced to  $(1 506.77 \pm 404.80)$  ng/mL and oral relative bioavailability of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs was increased to 4.02-fold. **Conclusion** MF-NH<sub>2</sub>-MSNs increased the cumulative release of mangiferin and significantly promoted its oral absorption.

**Key words:** mangiferin; mesoporous silica nanoparticles; Box-Behnken response-surface design method; sustained-release characteristics; Weibull model; oral pharmacokinetics

芒果苷又称芒果素或知母宁,属于双苯吡酮类化合物,在漆树科芒果属植物芒果 *Mangifera indica* L.、水龙骨科石韦属植物光石韦 *Pyrrosia clavata* Ching 以及百合科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge.等植物中均可提取得到<sup>[1]</sup>。芒果苷具有抗肿瘤、降血糖、镇痛、抗氧化、镇咳平喘等活性<sup>[2-3]</sup>,毒性极低<sup>[4]</sup>,具备较高的研究开发价值及临床使用价值。芒果苷在水中溶解度为 123  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[5]</sup>,较强的疏水性可能影响药物的溶出度,油水分配系数仅为-0.153<sup>[5]</sup>,属于生物药剂学分类系统 IV 类药物<sup>[3,5]</sup>。芒果苷在肠道中易被代谢<sup>[6]</sup>,首先进效明显,也容易受各种外排蛋白影响<sup>[7]</sup>,绝对口服生物利用度仅约 1.2%<sup>[8]</sup>,导致芒果苷药效大打折扣,不利于临床使用。目前关于芒果苷纳米制剂报道有纳米结构脂质载体<sup>[9]</sup>、自微乳<sup>[10]</sup>、固体脂质纳米粒<sup>[11]</sup>、脂质体<sup>[12]</sup>等,但载药量均较低。

介孔二氧化硅纳米粒 (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 孔径一般小于 50 nm,具有制备工艺简单、载药量高等优势。MSNs 表面存在丰富的硅羟基极易被修饰或改性,在新型纳米制剂研究中颇受关注<sup>[13-15]</sup>。纳米粒表面性质对跨膜转运、稳定性、生物利用度等均存在较大影响<sup>[16-18]</sup>,但 MSNs 表面不含协助跨膜转运的基团,且缓释效果不明显,导致相对生物利用度的提高幅度受到一定限制。据报道<sup>[19-20]</sup>,采用硅烷偶联剂对 MSNs 表面进行氨基修饰制备成氨基改性介孔二氧化硅纳米粒 (amino-modified mesoporous silica nanoparticles, NH<sub>2</sub>-MSNs) 后,可使表面荷正电,并与胃肠道黏膜表面荷负电的黏蛋白发生静电作用,进而促进跨膜转运,增加吸收;氨基修饰后的 NH<sub>2</sub>-MSNs 可使药物释放缓释特征更为明显,利于进一步提高生物利用度。本研究首先制备 NH<sub>2</sub>-MSNs 材料,单因素考察结合 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 优

化载芒果苷的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒 (mangiferin-amino-modified mesoporous silica nanoparticles, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs) 处方工艺,并与载芒果苷介孔二氧化硅纳米粒 (mangiferin-mesoporous silica nanoparticles, MF-MSNs) 比较粒径、 $\zeta$  电位、体外释药及口服药动学行为等,为芒果苷新型制剂研发提供实验参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Quintix 型电子天平,德国赛多利斯仪器公司;1200 型高效液相色谱仪器,美国 Agilent 公司;L-220 型磁力搅拌器,北京来亨科技有限公司;KH-300DE 型超声仪,北京通世华港设备有限公司;CTFD-18PT 型真空冷冻干燥机,青岛永合创信电子科技有限公司;Nano-ZS90 型粒度分析仪,英国马尔文公司;SU8600 型扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM),日立科学仪器有限公司;CF-5424 型高速离心机,杭州佑宁仪器有限公司;DW-86L578J 型超低温冰箱,海尔生物医疗股份有限公司;UDT-818A-8 型溶出仪,东南科仪有限公司;UGC-12MF 型氮吹仪,北京优晟联合科技有限公司。

### 1.2 试药

对照品芒果苷 (批号 111607-211605,质量分数 98.6%)、葛根素 (批号 110752-201816,质量分数 95.4%),中国食品药品检定研究院;芒果苷原料药,批号 211120,质量分数 98.0%,成都彼样生物科技有限公司;正硅酸四乙酯 (批号 20201007)、十六烷基三甲基溴化铵 (批号 20201025)、三乙醇胺 (批号 20210108) 均购自国药集团化学试剂有限公司;3-氨丙基三乙氧基硅烷,批号 20210115,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;模拟胃液 (批号 20211022, pH 2.0)、模拟肠液 (批号 20210914, pH 6.8),东莞信恒科技有限公司。

SD大鼠,6周周龄,体质量为(200±20)g,雌雄兼用,购自河南省动物实验中心,许可证号:SCXK(豫)2020-0001。所有动物实验遵循河南应用技术职业学院有关实验动物管理和使用的规定,均符合3R原则。

## 2 方法与结果

### 2.1 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末的制备及表征

**2.1.1 NH<sub>2</sub>-MSNs 制备过程<sup>[20]</sup>** 称取 0.5 g 十六烷基三甲基溴化铵至 240 mL 蒸馏水中,于 80 °C 下搅拌至溶解,加入 1.8 mL 浓度为 2 mol/L 氢氧化钠溶液,逐滴加入 1.5 mL 正硅酸四乙酯,600 r/min 磁力搅拌 30 min,缓慢加入 3-氨丙基三乙氧基硅烷 1 mL,2 h 后静置 12 h,14 500 r/min 高速离心 15 min(离心半径 6.8 cm,温度 4 °C)。收集白色沉淀,分别用蒸馏水和无水乙醇洗涤 3 次,置于 100 °C 烘箱干燥即得白色粉末,分散至体积为 100 mL、质量浓度为 10 mg/mL 的硝酸铵乙醇溶液中,于 80 °C 回流 12 h 除去十六烷基三甲基溴化铵,14 500 r/min 高速离心 20 min(离心半径 6.8 cm,温度 4 °C),收集白色沉淀,置于 60 °C 干燥箱中过夜,即得 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末。

**2.1.2 NH<sub>2</sub>-MSNs 的表征** 分别取 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末和溴化钾粉末使两者质量比约 1:100,研磨均匀,压成透明薄片,置于红外光谱仪上进行扫描(温度 25 °C,相对湿度 35%),扫描范围为 400~4 000 cm<sup>-1</sup>,分辨率为 4 cm<sup>-1</sup>,扫描次数为 16 次。MSNs 粉末同法测定,结果见图 1,其中 1 078、796、462 cm<sup>-1</sup> 处吸收峰归属于 Si-O-Si 的骨架振动峰,是介孔二氧化硅特征峰。在 NH<sub>2</sub>-MSNs 红外图谱中出现 2 931、2 858 cm<sup>-1</sup> 2 处吸收峰,推断为 N-H 伸缩振动峰,证明氨基已修饰至 MSNs,成功合成了 NH<sub>2</sub>-MSNs。

### 2.2 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 制备工艺

据文献报道<sup>[5]</sup>,芒果苷在 50%乙醇中溶解度相

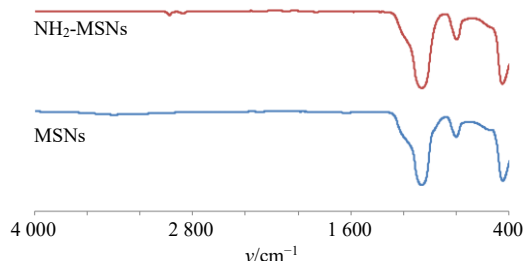


图 1 NH<sub>2</sub>-MSNs 和 MSNs 的红外光谱图

Fig. 1 FT-IR spectra of NH<sub>2</sub>-MSNs and MSNs

对最大,故使用 50%乙醇作为制备溶剂,采用溶剂挥发法制备 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs。取 20 mg 芒果苷置于圆底烧瓶,加入 50%乙醇 50 mL,于 30 °C 下磁力至溶解澄清。加入处方量 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末,30 °C 下磁力搅拌一定时间(转速为 800 r/min),过 0.45 μm 微孔滤膜,即得带蓝色乳光的 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 混悬液。取 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 混悬液分装至西林瓶中,-35 °C 预冻 2 d,置于-35 °C 冻干机中 2 d,即得 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末。同法制备空白 NH<sub>2</sub>-MSNs(不含芒果苷)和 MF-MSNs 粉末。

### 2.3 HPLC 法测定 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 中药物含量

**2.3.1 色谱条件** 色谱柱为 Waters C<sub>18</sub> 柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);柱温为 35 °C;流动相为 0.1%甲酸水溶液-甲醇(40:60);检测波长为 365 nm;体积流量为 1.0 mL/min;进样量 10 μL;理论塔板数以芒果苷计不低于 6 000。

**2.3.2 线性关系考察** 精密称取芒果苷对照品 50.0 mg 至 100 mL 量瓶中,加入四氢呋喃超声 3 min 溶解,并用四氢呋喃稀释定容,得 0.5 mg/mL 芒果苷对照品储备液。使用流动相为稀释液,稀释成质量浓度分别为 10.00、5.00、2.50、1.00、0.20、0.05 μg/mL 系列芒果苷对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件测定不同芒果苷质量浓度(C)的峰面积(A)。以 A 值对 C 做线性回归,得回归方程  $A=21.3578C+0.1157$ , $r=0.9997$ ,结果表明芒果苷线性浓度范围为 0.05~10.00 μg/mL。

**2.3.3 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 供试品溶液的制备** 取 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末 10 mg,加入甲醇约 30 mL 超声(功率 250 W)10 min,14 500 r/min 离心 20 min(离心半径 6.8 cm、温度 4 °C),再重复提取 2 次,合并提取液用甲醇定容至 100 mL,摇匀。取 1 mL 至 10 mL 量瓶中,加入流动相稀释定容,即得 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 供试品溶液。MF-MSNs 供试品溶液同法配制。

**2.3.4 专属性考察** 取空白辅料、芒果苷对照品、MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 样品溶液,分别按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,色谱图见图 2,辅料未干扰芒果苷色谱峰,表明专属性较高。

**2.3.5 精密度考察** 取高(10.00 μg/mL)、中(2.50 μg/mL)、低(0.05 μg/mL)质量浓度芒果苷对照品溶液,连续测试 6 次,计算得芒果苷高、中、低质量浓度峰面积的 RSD 分别为 0.23%、0.34%、0.18%,

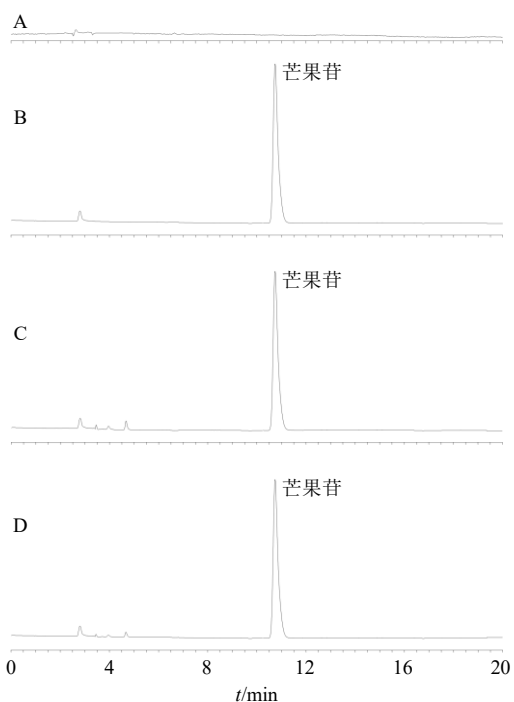


图2 空白辅料(A)、芒果苷对照品(B)、MF-MSNs(C)和MF-NH<sub>2</sub>-MSNs(D)样品溶液的HPLC图  
 Fig. 2 HPLC spectrum of blank excipients (A), mangiferin reference substance (B), MF-MSNs (C) and MF-NH<sub>2</sub>-MSNs (D) sample solution

结果表明仪器精密度良好。

**2.3.6 稳定性考察** 取MF-MSNs和MF-NH<sub>2</sub>-MSNs供试品溶液,分别于制备后0、2、4、8、12、24 h进样测定,计算得芒果苷峰面积的RSD分别为0.43%和0.82%,结果表明供试品溶液在24 h内稳定性较好。

**2.3.7 重复性考察** 按“2.3.3”项方法平行配制MF-MSNs和MF-NH<sub>2</sub>-MSNs供试品溶液各6份,进HPLC测定峰面积,计算得芒果苷质量分数的RSD分别为1.30%和1.77%,结果表明方法重复性良好。

**2.3.8 加样回收率考察** 精密取MF-NH<sub>2</sub>-MSNs粉

末5 mg,共9份,分为高、中、低3组,分别加入质量浓度为0.5 mg/mL芒果苷对照品溶液7.5 mL(高)、6.0 mL(中)、4.5 mL(低),按“2.3.3”项下方法操作,进样测定芒果苷含量,计算得芒果苷低、中、高质量浓度的平均加样回收率为100.58%,RSD为1.22%。同法测得MF-MSNs高、中、低质量浓度的平均加样回收率为99.84%,RSD为0.64%,表明该方法准确度较高。

**2.4 包封率、载药量、粒径及ζ电位的测定**

精密取MF-NH<sub>2</sub>-MSNs混悬液2 mL至离心管中,置于腔体温度为4 °C的高速离心机中,14 500 r/min离心(离心半径6.8 cm,温度4 °C)30 min,取上清液,测定游离芒果苷量( $M_{游离}$ )。取MF-NH<sub>2</sub>-MSNs混悬液2 mL,按“2.3.3”项下方法测定总芒果苷量( $M_{总药量}$ )。取MF-NH<sub>2</sub>-MSNs混悬液2 mL,预冻2 d后置于-35 °C冻干机中冷冻2 d,称定质量( $M_{总}$ ),计算MF-NH<sub>2</sub>-MSNs的包封率和载药量。

$$包封率 = (M_{总药量} - M_{游离}) / M_{总药量}$$

$$载药量 = (M_{总药量} - M_{游离}) / M_{总}$$

取MF-NH<sub>2</sub>-MSNs混悬液,稀释50倍后于粒度分析仪上测定粒径、PDI值和ζ电位。MF-MSNs同法测定。

**2.5 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs处方工艺单因素考察**

**2.5.1 NH<sub>2</sub>-MSNs与芒果苷比例的考察** 芒果苷投药量为20 mg,质量浓度为0.5 mg/mL,搅拌时间为12 h条件下考察NH<sub>2</sub>-MSNs与芒果苷比例的影响,结果见表1。随着NH<sub>2</sub>-MSNs用量的增加,MF-NH<sub>2</sub>-MSNs包封率逐渐增加后趋稳,载药量呈先增加后减少趋势。NH<sub>2</sub>-MSNs与芒果苷比例大于2.5:1后粒径急剧增大,可能是NH<sub>2</sub>-MSNs用量过多时导致纳米粒聚集,进而也导致PDI值增大,粒径分布不均匀,表明NH<sub>2</sub>-MSNs与芒果苷比例对MF-NH<sub>2</sub>-MSNs影响较大。

表1 NH<sub>2</sub>-MSNs与芒果苷比例的考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Investigation of ratio of NH<sub>2</sub>-MSNs to mangiferin ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

NH <sub>2</sub> -MSNs与芒果苷比例	包封率/%	载药量/%	粒径/nm	PDI值
1.0:2	43.78±0.89	25.14±0.21	204.58±9.36	0.418±0.014
1.0:1	68.91±1.10	29.03±0.14	197.03±10.25	0.284±0.011
1.5:1	80.36±1.36	31.77±0.18	198.67±11.01	0.206±0.009
2.0:1	86.02±1.42	28.94±0.22	201.79±9.98	0.145±0.008
2.5:1	90.27±1.56	24.76±0.23	256.84±13.24	0.307±0.012
3.0:1	90.16±1.03	21.58±0.16	287.07±16.17	0.459±0.019

**2.5.2 芒果苷质量浓度的考察** 芒果苷投药量为 20 mg, NH<sub>2</sub>-MSNs 与芒果苷比例为 2 : 1, 搅拌时间为 12 h 条件下考察芒果苷质量浓度影响, 结果见表 2。随着芒果苷质量浓度的增加, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率和载药量均呈先增加后趋稳情况, 溶液中药物主要以被动扩散形式进入 NH<sub>2</sub>-MSNs 孔道内, 质量浓度越高易被孔道吸附<sup>[21]</sup>, 但 NH<sub>2</sub>-MSNs 吸附能力有限, 达到一定质量浓度后包封率和载药量不再继续增加。但芒果苷质量浓度过大时, 容易使 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 聚集, 进而导致粒径和 PDI 值增大, 表

明芒果苷质量浓度对 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 影响较大。

**2.5.3 搅拌时间的考察** 芒果苷投药量为 20 mg, NH<sub>2</sub>-MSNs 与芒果苷比例为 2 : 1, 质量浓度为 0.5 mg/mL 条件下考察搅拌时间的影响, 结果见表 3。随着搅拌时间的延长, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的包封率和载药量均先增加后下降, 可能是由于适当的搅拌时间利于 NH<sub>2</sub>-MSNs 吸附药物, 使包封率和载药量增加。但由于芒果苷热稳定性不高<sup>[22]</sup>, 过长的搅拌时间可能导致药物降解, 使包封率和载药量下降。PDI 值随着搅拌时间延长呈先下降后增大趋势, 表明搅

表 2 芒果苷质量浓度的考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Investigation of mangiferin concentration ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

芒果苷质量浓度/(mg·mL <sup>-1</sup> )	包封率/%	载药量/%	粒径/nm	PDI 值
0.1	70.79±0.89	22.29±0.12	202.71±10.26	0.123±0.009
0.3	75.44±1.16	24.62±0.19	196.89±9.49	0.136±0.015
0.5	86.71±0.94	29.07±0.11	198.76±11.21	0.150±0.011
0.7	89.68±1.26	29.89±0.15	214.38±13.74	0.234±0.016
0.9	90.23±1.33	29.94±0.17	256.81±16.90	0.289±0.022

表 3 搅拌时间的考察 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Investigation of stirring time ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

水化时间/h	包封率/%	载药量/%	粒径/nm	PDI 值
4	77.61±1.29	25.66±0.21	198.25±8.27	0.264±0.031
8	79.13±1.68	26.70±0.16	202.34±9.92	0.201±0.018
12	87.40±1.03	29.62±0.11	200.79±10.35	0.154±0.009
16	83.89±0.97	27.96±0.18	224.89±13.62	0.197±0.012
20	82.05±1.34	26.18±0.15	261.21±18.04	0.236±0.017

拌时间对 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 影响较大。

**2.6 BBD-RSM 优化 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方工艺**

**2.6.1 试验方案设计与结果** 据“2.5”项下考察结果表明, NH<sub>2</sub>-MSNs 与芒果苷比例 ( $X_1$ )、芒果苷质量浓度 ( $X_2$ ) 和搅拌时间 ( $X_3$ ) 对 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率 ( $Y_1$ )、载药量 ( $Y_2$ ) 和 PDI 值 ( $Y_3$ ) 影响较大, 故选择  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  为自变量,  $Y_1$ 、 $Y_2$  和  $Y_3$  为因变量。期望 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 具有较高的包封率和载药量, 同时 PDI 值较小 (即粒径均一), 故将包封率、载药量和 PDI 值转换为归一值 (overall desirability, OD) 进行评价。

包封率和载药量计算公式为  $d_{max} = (M_i - M_{min}) / (M_{max} - M_{min})$ ,  $M_i$  为实际值,  $M_{max}$  为最大值,  $M_{min}$  为最小值; PDI 值为  $d_{min} = (M_{max} - M_i) / (M_{max} - M_{min})$ ;

归一值 OD 值计算公式为  $OD = (d_1 d_2 d_3)^{1/3}$ 。

设计 BBD-RSM 优化 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方工艺, 自变量水平、试验方案设计与结果见表 4。

**2.6.2 数学模型与方差分析** 根据表 4 实验数据, 得 OD 二次多元回归方程为  $Y_1 = 0.90 - 0.055 X_1 + 0.069 X_2 - 0.083 X_3 + 0.040 X_1 X_2 + 0.13 X_1 X_3 - 3.79 \times 10^{-4} X_2 X_3 - 0.51 X_1^2 - 0.16 X_2^2 - 0.26 X_3^2$ , 其中  $R^2 = 0.9590$ ,  $R_{adj}^2 = 0.9063$ 。该数学模型  $P$  值 = 0.0005, 具极显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 而失拟  $P$  值 = 0.0825, 无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 可见建立的 OD 数学模型可用于 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方工艺研究, 未知因素干扰可忽略。方程分析见表 5, 对 OD 二次多项式统计检验发现,  $X_3$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_2^2$  具显著性差异 ( $P < 0.05$ ),  $X_1^2$ 、 $X_3^2$  均具显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

**2.6.3 效应面优化与预测** 固定  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  因素之一, 使用 Design Expert V10.0.3 软件绘制两两因素对归一值 OD 的三维曲面图, 结果见图 3。随着两两因素的增加, OD 值均呈现先增大后减小趋势, 表明使用 BBD-RSM 优化 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方工艺是必要的。选择 OD 值最大值为优化目标, 区间设置为 0~1, 得到 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 最佳处方工艺为 NH<sub>2</sub>-MSNs 与芒果苷比例 1.7 : 1, 芒果苷质量浓度为 0.54 mg/mL, 搅拌时间为 11.28 h。预测包封率为 92.92%, 载药量为 34.06%, PDI 值为 0.117。

表4 BBD-RSM 试验设计与结果 (n = 3)

Table 4 Experiments results of Box-Behnken (n = 3)

实验号	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> /(mg·mL <sup>-1</sup> )	X <sub>3</sub> /h	Y <sub>1</sub> /%	Y <sub>2</sub> /%	Y <sub>3</sub>	OD	实验号	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> /(mg·mL <sup>-1</sup> )	X <sub>3</sub> /h	Y <sub>1</sub> /%	Y <sub>2</sub> /%	Y <sub>3</sub>	OD
1	1.00 : 1 (-1)	0.5 (0)	8 (-1)	66.45	32.30	0.274	0.280	10	1.00 : 1	0.3 (-1)	12	66.74	32.16	0.279	0.280
2	1.75 : 1 (0)	0.7 (+1)	16 (+1)	76.33	27.61	0.268	0.378	11	1.75 : 1	0.5	12	91.51	33.69	0.132	0.970
3	2.50 : 1 (+1)	0.7	12 (0)	90.31	25.62	0.315	0.251	12	1.75 : 1	0.3	16	80.48	28.88	0.318	0.273
4	1.00 : 1	0.5	16	63.79	29.78	0.244	0.000	13	1.75 : 1	0.3	8	81.73	28.84	0.204	0.584
5	1.75 : 1	0.5	12	91.63	33.18	0.133	0.954	14	2.50 : 1	0.3	12	84.25	24.05	0.332	0.000
6	1.75 : 1	0.5	12	88.14	32.04	0.148	0.852	15	1.00 : 1	0.7	12	70.64	34.23	0.289	0.371
7	2.50 : 1	0.5	8	84.63	23.43	0.294	0.000	16	2.50 : 1	0.5	16	85.11	23.97	0.259	0.238
8	1.75 : 1	0.5	12	89.17	31.87	0.124	0.894	17	1.75 : 1	0.5	12	88.46	30.85	0.146	0.818
9	1.75 : 1	0.7	8	85.94	30.82	0.207	0.690								

表5 方差分析结果

Table 5 Results of variance analysis

项目	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值	项目	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	1.81	9	0.20	18.20	0.000 5	X <sub>1</sub> <sup>2</sup>	1.10	1	1.10	99.99	<0.000 1
X <sub>1</sub>	0.02	1	0.02	2.21	0.180 8	X <sub>2</sub> <sup>2</sup>	0.11	1	0.11	9.79	0.016 6
X <sub>2</sub>	0.04	1	0.04	3.46	0.105 4	X <sub>3</sub> <sup>2</sup>	0.28	1	0.28	25.03	0.001 6
X <sub>3</sub>	0.06	1	0.06	5.11	0.040 2	残差	0.08	7	0.011		
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	6.40 × 10 <sup>-3</sup>	1	6.40 × 10 <sup>-3</sup>	0.58	0.471 2	失拟项	0.06	3	0.02	4.78	0.082 5
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	0.07	1	0.07	6.08	0.043 1	纯误差	0.02	4	4.22 × 10 <sup>-7</sup>		
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	5.76 × 10 <sup>-7</sup>	1	5.76 × 10 <sup>-7</sup>	5.22 × 10 <sup>-5</sup>	0.994 4	总差	1.89	16			

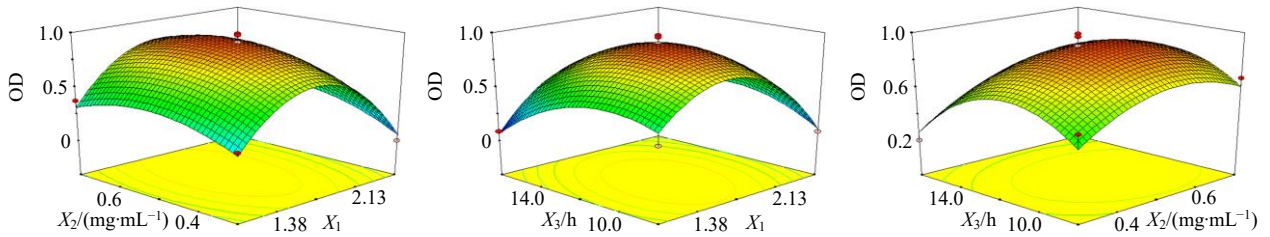


图3 各因素与响应值的三维图

Fig. 3 Three-dimensional plot of independent factors and response values

2.7 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 最佳工艺确认及偏差计算

按“2.5.3”项下确定的MF-NH<sub>2</sub>-MSNs最佳处方工艺,平行制备3批样品(图4),分别测定包封

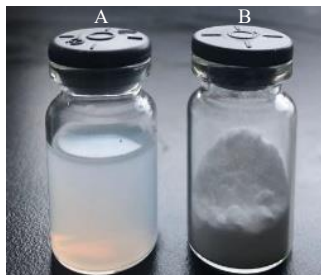


图4 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 混悬液 (A) 及粉末 (B) 外观

Fig. 4 Appearance of MF-NH<sub>2</sub>-MSNs suspension (A) and its lyophilized powder (B)

率、载药量和PDI值,计算各个指标相对偏差,结果见表6, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs的包封率、载药量和PDI值相对偏差绝对值均小于3%,说明该数学模型具有较高的指导意义。另测得MF-NH<sub>2</sub>-MSNs的平均粒径为(204.18 ± 8.66) nm, ζ电位为(11.47 ± 0.81) mV。

$$\text{相对偏差} = (\text{实测值} - \text{预测值}) / \text{预测值}$$

表6 相对偏差结果 (x̄ ± s, n = 3)

Table 6 Results of relative deviation (x̄ ± s, n = 3)

评价指标	包封率/%	载药量/%	PDI
预测值	92.92	34.06	0.117
实测值	92.34 ± 1.04	33.76 ± 0.17	0.120 ± 0.014
相对偏差/%	-0.62	-0.88	2.56

## 2.8 MF-MSNs 的制备

按 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 最佳处方工艺, 采用 MSNs 材料制备 MF-MSNs 粉末, 按“2.4”项下方法测得 MF-MSNs 平均包封率为 (90.07±0.96)%, 载药量为 (31.90±0.21)%, 平均粒径为 (173.50±6.97) nm, PDI 为 0.104±0.011, ζ 电位为 (-24.02±0.71) mV。MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的粒径分布和 ζ 电位分布见图 5。

## 2.9 MF-MSNs 与 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的 SEM 观察

分别取 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 混悬液, 蒸馏水稀释 50 倍, 摇匀, 滴至铜胶带上(经无水乙醇冲洗 3 次), 晾干后喷金 1 min。SEM 条件: 电压 5.0 kV, 视距为 14.01 mm, 结果见图 6。MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的微观形貌均为球形或椭圆形。

## 2.10 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 冻干粉晶型分析

X 射线粉末衍射法 (XRPD) 扫描条件: 扫描速度为 4°/min, Cu-Kα 靶, 扫描范围 (2θ) 为 3°~45°。

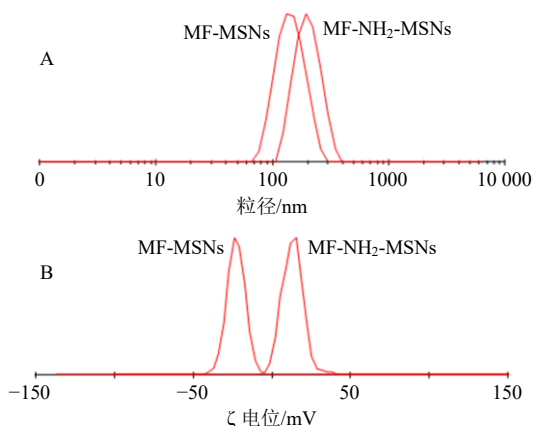


图 5 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的粒径分布 (A) 和 ζ 电位分布 (B)

Fig. 5 Particle distribution (A) and ζ potential distribution (B) of MF-MSNs and MF-NH<sub>2</sub>-MSNs

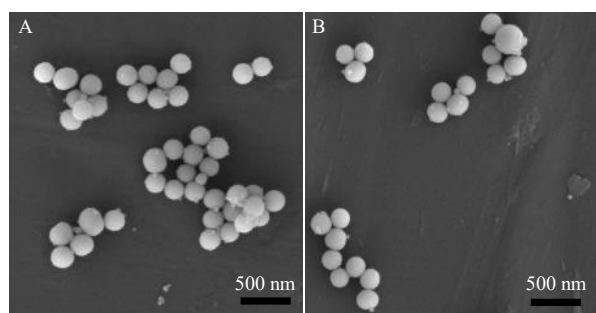


图 6 MF-MSNs (A) 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs (B) 的 SEM 观察结果

Fig. 6 SEM observation results of MF-MSNs (A) and MF-NH<sub>2</sub>-MSNs (B)

取芒果苷原料药、空白 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末、物理混合物 (芒果苷+NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末, 比例同 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末)、MF-MSNs 粉末和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末适量, 扫描结果见图 7。芒果苷在 10.5°、12.0°、13.7°、16.1°、17.1°、18.1°、20.0°、21.2°、24.2°、25.1°、27.4° 等出现特征晶型峰, 空白 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末 XRPD 图谱提示该材料为无定型物质, 在物理混合物的 XRPD 图谱中仍可观察到芒果苷特征晶型峰, 可能由于芒果苷未高度分散填充进入 NH<sub>2</sub>-MSNs 孔道内, 仅以晶型状态与 NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末混合, 故晶型状态未发生改变。MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末的 XRPD 图谱与物理混合物 XRPD 存在较大差别, 芒果苷特征晶型峰均消失, 证明 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末是不同于物理混合物的一种物质。

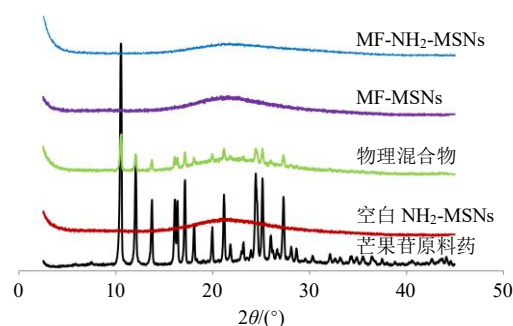


图 7 XRPD 结果

Fig. 7 XRPD results

## 2.11 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 模拟胃肠液释药考察

取芒果苷原料药、物理混合物 (芒果苷+NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末, 比例同 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末)、MF-MSNs 粉末和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末 (芒果苷含量均为 20 mg), 加入 5 mL 蒸馏水制备混悬液, 密封于经活化处理的透析袋(截留相对分子质量为 8 000~12 000) 中。释药介质为 1 000 mL 模拟胃液 (pH 2.0, 含胃蛋白酶), 于温度 37 °C、转速 75 r/min 条件下进行试验, 取样点为 0.5、1.0、1.5、2.0 h, 取样体积为 5 mL, 每次取样后立即补加 5 mL 蒸馏水。2 h 后立即将释药介质更换为 1 000 mL 模拟肠液 (pH 6.8, 含胰蛋白酶), 取样点为 3、4、6、8、10、12 h。样品经 14 500 r/min 离心 (半径 6.8 cm, 温度 4 °C) 20 min 后取上清液测定, 计算各点累积释放率, 结果见图 8。芒果苷原料药和物理混合物 12 h 累积释放率分别为 16.86% 和 20.73%, MF-MSNs 粉末和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末分别将累积释放率提高至 96.15% 和 92.80%。MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 各点累积释放率

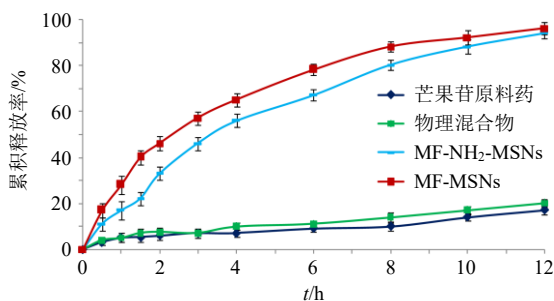


图8 模拟胃肠液中释药曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 8 Drug release curve in gastrointestinal fluid ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表7 药物释放模型和相关系数

Table 7 Drug release model and correlation coefficients

样品	模型	拟合方程	$R^2$
MF-NH <sub>2</sub> -MSNs	零级模型	$M_t/M_\infty = 0.0075t + 0.145$	0.9013
	一级模型	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.223t + 0.058$	0.9761
	Higuchi 模型	$M_t/M_\infty = 0.288t^{1/2} - 0.039$	0.9527
	Weibull 模型	$\ln \ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 1.032 \ln t - 1.625$	0.9910
MF-MSNs	零级模型	$M_t/M_\infty = 0.072t + 0.222$	0.8657
	一级模型	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -0.257t - 0.021$	0.9039
	Higuchi 模型	$M_t/M_\infty = 0.287t^{1/2} - 0.025$	0.9684
	Weibull 模型	$\ln \ln[1/(1 - M_t/M_\infty)] = 0.895 \ln t - 1.141$	0.9878

$t$  为时间,  $M_\infty$  为  $\infty$  时累积释放量,  $M_t$  为  $t$  时间累积释放量,  $M_t/M_\infty$  为  $t$  时间累积释放百分率

$t$  is stand for time,  $M_\infty$  is accumulative drug-release at time  $\infty$ ,  $M_t$  is accumulative drug-release at time  $t$ ,  $M_t/M_\infty$  is accumulative release rate at time  $t$

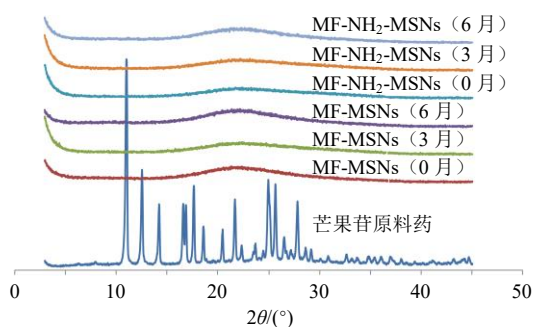


图9 稳定性考察

Fig. 9 Stability study

晶现象, 表明 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末储存稳定性良好。

### 2.13 药动学研究

**2.13.1 实验方案** 取芒果苷原料药、MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粉末, 使用 0.5% 的 CMC-Na 水溶液配制混悬液。取 18 只 SD 大鼠禁食 12 h, 随机分为 3 组, 记录各只大鼠体质量, 均按 30 mg/kg 剂量 (以芒果苷计) ig, 计时, 原料药组于 0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0 h 于眼眶后静脉丛采血, MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 组于 0、0.5、1.0、2.0、

均低于 MF-MSNs, 可能是氨基修饰后对药物释放具有一定的阻滞作用所致<sup>[20]</sup>。MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 体外释药均与 Weibull 模型拟合度最高 (表 7), 说明释药过程呈现双相动力学特征<sup>[23]</sup>。

### 2.12 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 稳定性考察

取 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 密封置于恒温恒湿箱 (湿度 65%, 温度 25 °C), 分别于 0、3、6 月取样, 进行 XRPD 试验, 测试条件同“2.9”项下, 结果见图 9。在储存 6 月后 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 均未出现芒果苷特征晶型峰, 证明未发生析

2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 采血。血样 4 000 r/min 离心 (离心半径 6.8 cm, 温度 4 °C) 3 min, 取上层淡黄色血浆, 冷冻保存。

**2.13.2 血浆的处理** 精密取葛根素对照品, 用甲醇稀释配制至 1 200 ng/mL, 作为药动学研究用内标溶液。取 100 μL 血浆、50 μL 内标溶液和 2 mL 甲醇, 密封后涡旋 5 min。取上层混悬液, 6 500 r/min 离心 20 min (半径 6.8 cm, 温度 4 °C), 弃去沉淀, 将有机相使用 37 °C 氮气吹干, 使用 100 μL 甲醇复溶残渣, 即得血浆样品。

**2.13.3 标准曲线的绘制** 取质量浓度分别为 2 400、1 600、800、200、100、50 ng/mL 芒果苷对照品溶液, 各质量浓度分别取 100 μL, 使用 37 °C 氮气吹除有机溶剂得残渣, 加 100 μL 空白血浆复溶, 得 2 400、1 600、800、200、100、50 ng/mL 芒果苷血浆对照品溶液。后续按“2.12.2”项下操作, 按“2.3.1”项下色谱测定芒果苷与内标峰面积, 计算两者峰面积并作为纵坐标 (Y), 芒果苷质量浓度为横坐标 (X), 得方程为  $Y = 0.6475X + 0.0891$ ,  $r = 0.9942$ , 结果表明芒果苷的线性范围为 50~2 400 ng/mL。



**2.13.4 专属性考察** 取空白血浆溶液、芒果苷原料药 ig 2 h 血浆样品和芒果苷质量浓度为 100 ng/mL 的血浆对照品溶液，按“2.3.1”项下色谱条件进样，结果见图 10，结果表明该色谱条件专属性高。

**2.13.5 稳定性考察** 取 MF-MSNs ig 4 h 的血浆样品，分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定，结果芒果苷和内标峰面积比值的 RSD 为 4.37%，表明血浆样品稳定性良好。

**2.13.6 精密度考察** 取 50、800、2 400 ng/mL 血浆对照品溶液，分别连续测定 6 次，芒果苷和内标

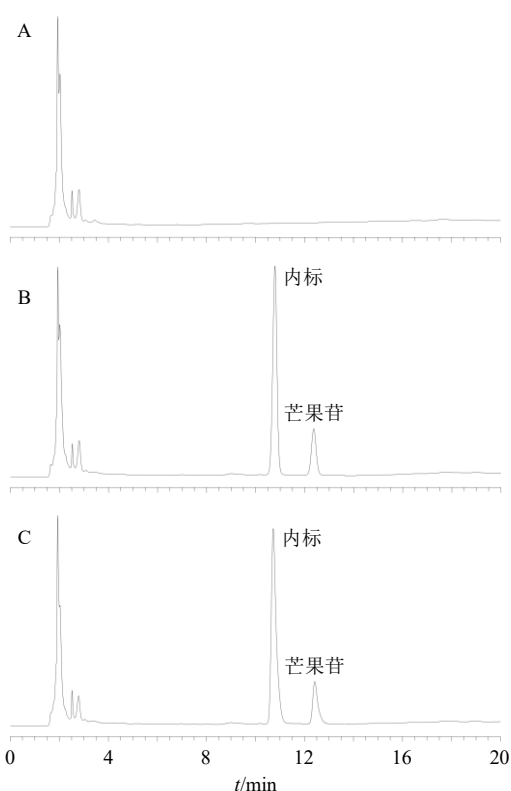


图 10 空白血浆 (A)、血浆样品 (B)、血浆对照品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 10 HPLC of blank plasma (A), plasma sample (B) and plasma reference solution (C)

峰面积比值的 RSD 分别为 4.40%、7.16%、5.13%，表明日内精密度良好；取该样品连续进样测定 6 d，每天 1 次，结果芒果苷和内标峰面积比值的 RSD 分别为 6.69%、3.08%、4.62%，表明日间精密度良好。

**2.13.7 重复性考察** 取血浆样品，按“2.12.2”项下方法平行处理 6 份，分别进样，测定芒果苷和内标峰面积，计算得峰面积比值的 RSD 为 4.81%，表明该实验重复性良好。

**2.13.8 加样回收率考察** 取 2 400 ng/mL (高)、800 ng/mL (中)、50 ng/mL (低) 芒果苷对照品溶液，按“2.12.2”项下方法进行处理，按“2.3.1”项下色谱条件测定芒果苷与内标峰面积，计算芒果苷测得质量浓度，与配制质量浓度对比，计算芒果苷的加样回收率，结果芒果苷的平均加样回收率为 96.33%，RSD 为 5.79%，表明该实验准确度较高。

**2.13.9 口服药动力学考察结果** 芒果苷原料药、MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSN 的药-时曲线见图 11。使用 DAS 2.0 软件计算芒果苷原料药、MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的药动力学参数，结果见表 8。与芒果苷原料药相比，MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSN 的  $t_{max}$  均有延后 ( $P < 0.05$ )， $t_{1/2}$  均有延长 ( $P < 0.05$ )， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  均得到极显著性增加 ( $P < 0.01$ )。

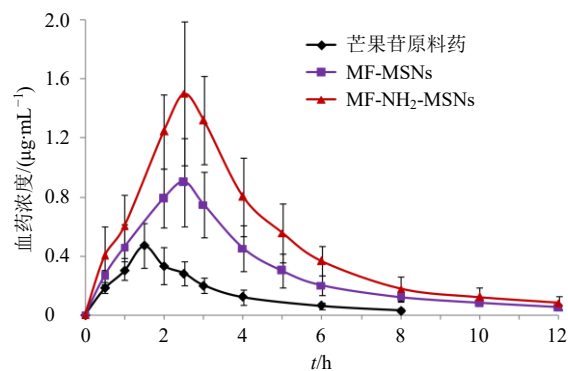


图 11 药-时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 11 Drug-time curves ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表 8 主要药动力学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 8 Main pharmacokinetic parameters ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数	单位	芒果苷混悬液	MF-MSNs	MF-NH <sub>2</sub> -MSNs
$t_{max}$	h	1.43 ± 0.38	2.56 ± 0.67*	2.61 ± 0.78*
$t_{1/2}$	h	2.77 ± 0.56	4.10 ± 0.82*	4.19 ± 0.87*
$C_{max}$	μg·mL <sup>-1</sup>	469.11 ± 151.74	901.75 ± 249.94**	1 506.77 ± 404.80***#
$AUC_{0-t}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	1 261.07 ± 304.26	3 378.46 ± 486.19**	5 067.13 ± 568.08**#
$AUC_{0-\infty}$	ng·h·mL <sup>-1</sup>	1 310.84 ± 317.98	3 507.42 ± 523.73**	5 271.46 ± 590.44***#

与芒果苷混悬液相比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与 MF-MSNs 相比较: # $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs mangiferin suspension; # $P < 0.05$  vs MF-MSNs.

MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSN 相对口服吸收生物利用度分别提高至 2.68 倍和 4.02 倍,表明 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSN 均可促进芒果苷口服吸收。与 MF-MSNs 相比, MF-NH<sub>2</sub>-MSN 的 C<sub>max</sub>、AUC<sub>0~t</sub> 和 AUC<sub>0~∞</sub> 存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ),证明 MF-NH<sub>2</sub>-MSN 可进一步促进芒果苷体内吸收。

### 3 讨论

脂质类纳米制剂存在普遍缺陷是制备工艺复杂、辅料种类多、研发成本高等,需借助冻干保护剂才可形成固体粉末,导致制剂载药量较低。而 MSNs 制备工艺简单、载药量高、无需添加冻干保护剂等,有效解决了脂质纳米制剂的不足。本研究制备的 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率均大于 90%,载药量均大于 30%,可直接冻干即可制备成粉末,具有较高的实用价值和推广意义。

MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粒径大于 MF-MSNs 主要是由于表面修饰的 3-氨基三乙氧基团增大了 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 粒径所致,并且该基团的存在也使 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 荷正电,电荷性质的改变会对体内吸收产生较大影响<sup>[20]</sup>。体外释药结果显示, MF-MSNs 前期存在一定的突释效应,可能是由于吸附在 MSNs 表面或浅表面药物快速释放所致。经氨基修饰制备成 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 后,减少了药物在 NH<sub>2</sub>-MSNs 表面的吸附,使药物更易被吸附于 NH<sub>2</sub>-MSNs 内部<sup>[20]</sup>,从而缓释效应更为明显。

在 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的 XRPD 中均未观察到芒果苷特征晶型峰,表明芒果苷以非晶态分散填充至 NH<sub>2</sub>-MSNs 和 MSNs 孔道中<sup>[24]</sup>,达到纳米级分散状态,利于改善药物的溶解度、溶出度等。MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率及载药量高于 MF-MSNs,可能是氨基修饰后封堵孔道<sup>[15]</sup>,阻止了药物扩散所致。氨基与芒果苷分子之间是否存在某种作用力,从而使 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率及载药量增大,仍需进一步研究。MF-MSNs 和 MF-MSNs 的储存稳定性良好,这是由于 MSNs 本身是一种稳定性良好的无机纳米载体,储存过程中不易发生氧化、降解、聚集等。

葛根素和芒果苷均属于黄酮类化合物,性质相近,且两者 HPLC 分离度高,故选择葛根素作为测定芒果苷血药浓度时内标物质。口服药动力学显示 MF-MSNs 和 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 药动学行为发生了很大变化,  $t_{max}$  均发生显著性延后,可能与 2 种 MSNs 缓释效果有关;芒果苷在胃肠道中易被降解,2 种

MSNs 降低了芒果苷降解几率,增加了后期进入血液循环的量,因而使  $t_{max}$  发生显著性延后,同时也对  $t_{1/2}$  产生了较大影响。2 种 MSNs 的 C<sub>max</sub> 得到极显著性增加,可能与芒果苷溶解度和溶出度增加、胃肠道降解率下降有关。2 种 MSNs 相对口服相对生物利用度均得到显著性提高,可能是由于纳米级别的 MSNs 极大提高了芒果苷溶解度和溶出度;纳米药物与胃肠道接触更充分,利于药物跨膜吸收进入血液循环;芒果苷吸附于 MSNs 孔道内,从而提供了保护作用,降低了降解几率,增加了吸收量;2 种 MSNs 均使芒果苷由晶型状态转变为无定型状态,而无定型药物更易吸收<sup>[25]</sup>;MSNs 结构稳定性较高,可在具有淋巴结构的派伊尔淋巴集中聚集,通过 M 细胞进入体循环,实现高效吸收<sup>[26-27]</sup>。

与 MF-MSNs 相比, MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 的 C<sub>max</sub> 和口服吸收生物利用度均有显著性增加,这是由于氨基修饰后的 NH<sub>2</sub>-MSNs 比未修饰 MSNs 具有更高的跨膜转运能力<sup>[20]</sup>;MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 表面荷正电,可与胃肠道表面荷负电荷黏蛋白静电结合,从而延长 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 体内滞留时间,增强吸收。综上,本研究完成了 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 处方优化、晶型分析、储存稳定性及口服药动力学等评价,发现 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 包封率、载药量较高,芒果苷在 MF-NH<sub>2</sub>-MSNs 中以无定型状态存在,缓释特征明显,储存稳定性高,能进一步提高芒果苷口服吸收,为芒果苷口服给药新剂型提供了新策略,值得进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 关丽,杨翠倩,李瑞佳,等. 芒果苷的研究进展 [J]. 当代化工, 2021, 50(2): 478-481.
- [2] 陈煜,张雪映,王烁今,等. 芒果苷的药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, 31(6): 31-33.
- [3] 王梦迪. 新型芒果苷纳米递送系统的构建及其在靶向治疗 1 型糖尿病中的应用 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [4] 林华,候亮,高丽辉,等. 芒果苷与别嘌醇长期毒性比较研究 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(16): 16-22.
- [5] 益慧慧. mPEG-PLGA-芒果苷纳米粒的制备及药代动力学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2018.
- [6] 黄慧学,谭珍媛,邓家刚,等. 人肠道菌群对芒果苷体外代谢转化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 443-445.
- [7] 何倩梅,李丹,邱昆成,等. 单向在体肠灌流模型研究 P-gp 和 MRP2 抑制剂对芒果苷肠吸收的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 35-38.

- [8] Li Y J, Sui Y J, Dai Y H, *et al.* LC determination and pharmacokinetics study of mangiferin in rat plasma and tissues [J]. *Chroma*, 2008, 67(11): 957-960.
- [9] Khurana R K, Bansal A K, Beg S, *et al.* Enhancing biopharmaceutical attributes of phospholipid complex-loaded nanostructured lipidic carriers of mangiferin: Systematic development, characterization and evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1/2): 289-306.
- [10] 王亚静, 轩肖玉, 张伟玲, 等. 磷脂复合物自微乳给药系统对芒果苷药动学性质的改善作用 [J]. *中药材*, 2014, 37(1): 108-111.
- [11] 吕东霞, 禹瑞, 屈战果, 等. 芒果苷固体脂质纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2020, 42(11): 2835-2839.
- [12] Thiengkaew P, Thanitwatthanasak S, Srisala S, *et al.* Response surface optimization of microfluidic formulations of nanobilosomes for enhancement of aqueous solubility, digestive stability, and cellular antioxidant activity of mangiferin [J]. *Food Chem*, 2021, 351: 129315.
- [13] 李伟宏, 郑伟, 王风云, 等. 金丝桃苷磷脂复合物及其介孔二氧化硅纳米粒的制备和口服药动学研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4157-4167.
- [14] 刘盼盼, 陈文. 单分散性介孔二氧化硅的制备及靶向性评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(12): 1339-1344.
- [15] 盛晓丹, 刘臻, 罗砚曦, 等. 聚多巴胺修饰的载榄香烯介孔二氧化硅纳米粒的制备及其靶向抗肿瘤活性研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2745-2754.
- [16] 周敬, 郑宝玉, 李阳杰, 等. 聚乙二醇修饰高良姜素纳米结构脂质载体处方优化及口服药动学评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4455-4466.
- [17] 杨金枝, 崔晓鸽, 郝海军. TPGS 表面修饰岩白菜素固体脂质纳米粒的制备与口服生物利用度研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4144-4156.
- [18] 闫秋丽, 章勇, 刘耀, 等. 以泊洛沙姆 188 或聚乙二醇 8000 为载体制备槲皮素晶体分散体系的表征及体外溶出行为研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(1): 100-107.
- [19] 唐涛, 臧巧真, 龙凯花, 等. 载穿心莲内酯的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒的制备及其初步药效学评价 [J]. *中国医药工业杂志*, 2015, 46(11): 1186-1191.
- [20] 张蓉蓉, 王国伟, 徐骏军, 等. 载白藜芦醇的氨基修饰介孔二氧化硅纳米粒的制备及体内体外评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(5): 413-419.
- [21] 黎哲. 共载紫杉醇/丹参酮 II<sub>A</sub> 叶酸修饰脂质包覆介孔二氧化硅递药系统的构建及抗肿瘤研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [22] 陈毅平, 牛晓静, 陈双英. 芒果苷的稳定性及其影响因素 [J]. *华西药学杂志*, 2008, 23(3): 359-361.
- [23] 卢慧芳, 刘艳美, 王荷香, 等. 穿心莲内酯甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸纳米粒处方优化及体外释药考察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(19): 2034-2039.
- [24] 李娜, 林燕喃, 蓝志良, 等. 姜黄素介孔二氧化硅纳米粒载药系统的制备及其载药性能 [J]. *福建医科大学学报*, 2018, 52(1): 19-23.
- [25] 张伟利, 李晓婷, 决利利, 等. 柠檬苦素磷脂复合物制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2023, 45(4): 1051-1057.
- [26] 李伟宏, 王风云. 白藜芦醇 mPEG-PLGA 纳米粒的制备及其体内药动学、抗肿瘤活性研究 [J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3409-3415.
- [27] 董丹丹, 焦红军, 郝海军, 等. 吴茱萸碱纳米结构脂质载体处方优化和 SD 大鼠体内口服药动学研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(1): 60-70.

[责任编辑 郑礼胜]