

肝靶向苦参碱纳米粒的制备工艺优化研究

熊梦兰 刘琪 贾鹏 李勇霸 汪锦燕 李艳辉*

(长沙医学院 湖南长沙 410219)

摘要:目的:初步探讨肝靶向苦参碱纳米粒的制备工艺优化。方法:采用乳化聚合、一步法来制备 MAT-PBCA-NP 乳液,检测标本包封率、载药量以及稳定性,通过单因素试验初选、正交设计法精选,优化制备工艺。结果:对正交试验结果的极差和方差分析可知,最佳制备条件为 I₂ II₁ III₃ IV₃,按最佳工艺如 I₂ II₁ III₃ IV₃ 制得 3 份 MAT-PBCA-NP 乳液,计算出平均包封率和载药量分别为 (73.35 ± 1.2) % 和 (12.24 ± 0.06) %;稳定性试验结果放置 1、5、10、15、20、25、30d,取上清液测游离 MAT 量,计算出包封率,结果可见制备的 MAT-PBCA-NP 乳液在 15 天后基本趋于本稳定。结论:优化筛选后的处方工艺稳定可行,可为开发 MAT-PBCA-NP 提供参考。

关键词:苦参碱; 纳米粒; 制备工艺; 正交设计

苦参碱 (matrine, I) 系从豆科槐属植物苦参、山豆根和苦豆子中提取分离得到的生物碱,具有抗病毒、抗肝纤维化、升高白细胞、增强免疫力等药理作用和功效,临床主要用于治疗病毒性肝炎^[1]。肝靶向给药系统(Hepatic Targeted Drug Delivery System, liTDDS)是药剂学研究领域的热点之一,可将药物有效地输送至肝脏的病变部位,减少其全身分布,并可减少用药剂量和给药次数,提高药物的治疗指数,降低不良反应^[2]。近年来,发现苦参碱在肝脏治疗方面具有显著效果,但是,普通制剂多次给药会造成较大的毒副作用,若采取靶向给药途径,可能可实现用苦参碱长期治疗乙肝,消除西药治疗后复发率高,不良反应大的问题^[3]。本实验以采用乳化聚合法制备 MAT-PBCA-NP,初步探讨肝靶向苦参碱纳米粒的制备工艺及优化。

1 材料与方法

1.1 主要材料及试剂

MAT、 α -聚氧基丙烯酸正丁酯(简称 BCA)、普流罗尼克 F-68 (F-68)、右旋糖酐-70(D-70),亚硫酸氢钠、氢氧化钠溶、离心机、电子分析天平、溶剂过滤系统、HJ-4 型多头磁力加热搅拌器。

1.2 方法

1.2.1 MAT-PBCA-NP 的制备

采用乳化聚合、一步法来制备,参考张学农^[4]等制备。

1.2.2 包封率与载药量的检测

低温超速离心(4℃, 15 000 r/min, 10min)分离 MAT-PBCA-NP 样品,用 RP-HPLC 测定上清液中 MAT 的含量[5]。根据以下公式计算:包封率=[(投入量 MAT 量-上清液 MAT 量)/投入量 MAT 量] × 100%;载药量=[(投入量 MAT 量-上清液 MAT 量)/BCA 投入量] × 100%。

1.3 正交试验设计

确定影响 MAT-PBCA-NP 包封率的主要因素为: I (MAT)、II (BCA)、III (pH)、IV (时间) 4 个因素。因素水平设计见表 1。

表 1 正交实验因素水平设计表

水平	I MAT 的用 量/mg	II BCA 的用 量/mg	III pH 值	IV 混合时间 /min
1	120	100	1.0	1.0
2	160	120	1.5	1.5
3	200	140	2.0	2.0

2 结果

2.1 正交试验结果及数据分析

结果最佳制备条件为 I₂ II₁ III₃ IV₃。具体见下表 2。

表 2 正交试验结果及数据分析

实验编号	因素				包封率 (%)
	I	II	III	IV	
1	3	2	1	3	60.87
2	1	1	1	1	61.49
3	2	3	1	2	62.06
4	1	2	2	2	64.91
5	3	3	2	1	67.83
6	2	1	2	3	69.15
7	3	1	3	2	70.34
8	1	3	3	3	72.30
9	2	1	3	3	74.51

2.2 包封率、载药量测定

按最佳工艺制得 3 份 MAT-PBCA-NP 乳液,离心,最后平均包封率和载药量分别为 (73.35 ± 1.2) % 和 (12.24 ± 0.06) %。

2.3 稳定性试验

按最佳工艺制得 3 份 MAT-PBCA-NP 乳液。分别放置 1、5、10、15、20、25、30d,取上清液测游离 MAT 量,计算出包封率,结果可见制备的 MAT-PBCA-NP 乳液在 15 天后基本趋于本稳定。具体见图 1。

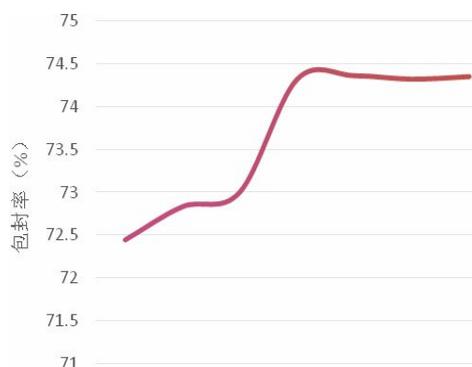


图1 稳定性试验趋势观察 (%)

3 讨论

靶向给药系统 (targeted drug delivery system; TDDS) 是药剂学研究领域的热点之一, 肝靶向系统 (HTDDS) 可将药物有效地输送至肝脏的病变部位, 减少其全身分布, 减少用药剂量和给药次数, 提高药物的治疗指数, 降低不良反应^[6]。目前, 在国内外药物肝靶向性传输系统的研究已成为热点之一, 并取得了可喜的进展^[7]。

纳米粒为固态胶体颗粒, 大小在 10~1000nm 之间, 由大分子构成并可作为药物载体^[8]。纳米球为骨架型结构, 药物或示踪物可吸附在其表面, 包封在其内部或溶解于其中^[9]; 纳米囊有一个聚合材料构成的外壳及液状核, 在这种情况下活性物质通常溶解在内核中, 但也可以吸附在其表面^[10]。

研究证实, 0.1~3 μm 的微粒可被动靶向到肝脏和脾脏, 7~30 μm 的微粒可被动靶向到肺部, 而小于 50nm 的微粒可靶向骨髓^[11-12]。微粒给药系统的靶向性可通过控制粒径的大小, 控制表面电荷、选择不同表面化学性质的载体材料等来实现^[13]。结果介质的 pH 值是影响 MAT-PBCA-NP 包封率的主要因素之一, 其次是混合时间的长短, 采用最佳工艺制备得到的 MAT-PBCA-NP 包封率较高, 重现性好, 稳定性好。与以往研究基本一致。本研究以 MAT 为模型药物, BCA 为载体, 采用乳化聚合法制备 MAT-PBCA-NP 乳液, 为有效成分相对明确的中药肝靶向研究提供了范例。

参考文献:

- [1] 万旭英, 罗明, 贺平等. 苦参碱和氧化苦参碱体外对肝细胞癌细胞的诱导分化作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(07): 977-979.
- [2] 高司琪, 骆慧婷, 彭志荣等. 肝主动靶向给药系统研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(02): 312-317.
- [3] 祝尔健, 朴云峰, 丁百静等. 苦参碱治疗乙型肝炎后肝硬化近期疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2008(06): 611-612.
- [4] 张学农, 张强, 温浩等. 乳化聚合法制备阿苯达唑聚氨基丙烯酸

酯纳米球的方法比较及稳定性考察[J]. 中国药学杂志, 2003(05): 37-39.

[5] 吕国士, 许乙凯. 新型 MR 特异性对比剂 Gd-聚氨基丙烯酸正丁酯纳米微粒的合成及其肝脏靶向性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(08): 1569-1572.

[6] 高司琪, 骆慧婷, 彭志荣, 等. 肝主动靶向给药系统研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(2): 312-317. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2021.02.028.

[7] Ma Z, Zhang B, Fan Y, Wang M, Kebebe D, Li J, Liu Z. Traditional Chinese medicine combined with hepatic targeted drug delivery systems: A new strategy for the treatment of liver diseases. Biomed Pharmacother. 2019 Sep; 117: 109-128.

[8] 孙仁淦, 张建斌, 房佳霓, 等. 壳聚糖纳米粒作为药物递送系统在癌症治疗中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(01): 65-75.

[9] Hassanen EI, Korany RMS, Bakeer AM. Cisplatin-conjugated gold nanoparticles-based drug delivery system for targeting hepatic tumors. J Biochem Mol Toxicol. 2021 May; 35(5): e22722.

[10] 秦黎黎, 秦瑶, 卢天凤. 纳米材料作为药物载体在运动性损伤修复中的应用[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(02): 271-277.

[11] 付淑军, 黄芳华, 顾景凯, 等. 纳米药物非临床药代动力学的研究策略及关注要点[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(08): 842-850.

[12] Li S, Zhang Y, Liu X, Tian Y, Cheng Y, Tang L, Lin H. Smart NIR-II croconaine dye-peptide for enhanced photo-sonotheranostics of hepatocellular carcinoma. Theranostics. 2022 Jan 1; 12(1): 76-86.

[13] Baati T, Njim L, Jaafoura S, Aouane A, Neffati F, Ben Fradj N, Kerkeni A, Hammami M, Hosni K. Assessment of Pharmacokinetics, Toxicity, and Biodistribution of a High Dose of Titanate Nanotubes Following Intravenous Injection in Mice: A Promising Nanosystem of Medical Interest. ACS Omega. 2021 Aug 16; 6(34): 21872-21883.

第一作者: 熊梦兰 (2002-) 女, 汉族, 湖南长沙, 本科在读, 临床医学专业

通讯作者: 李艳辉 (1980-) 女, 汉族, 湖南衡阳, 硕士, 副教授, 研究方向: 药物新剂型与新技术

项目基金: 湖南省大学生创新创业训练计划项目: 湘教通 [2022]-174 号 - 4598