·论　著·

紫杉醇纳米晶混悬液的制备及表征

陈敏[1]，赵亮[1*]，郑爱萍[2,3*]，李迎[2,3]，孙建绪[2,3]，张慧[2,3]，郭飞[2,3](1.锦州医科大学药学院，辽宁 锦州 121000；2.军事医学科学院毒物药物研究所药物制剂研究室，北京 100850；3.抗毒药物与毒理学国家重点实验室，北京 100850)

摘要：目的 对紫杉醇纳米晶混悬液的处方和制备工艺进行优化，对所优化的混悬液进行物理表征，并考察其体外释放特征。**方法** 采用单因素试验法筛选高压均质机制备紫杉醇纳米晶混悬液的处方工艺；使用透射电镜等考察纳米晶外观形态、粒径分布；采用高效液相色谱法考察其平衡溶解度、体外释放特征。**结果** 制备的纳米晶的平均粒径为(239.5±1.98)nm，PDI 为 0.111±0.011，Zeta 电位为–(24.6±1.13)mV；电镜下紫杉醇纳米晶呈短棒状，均匀分布；纳米晶体在水和 pH 7.4 的 PBS 溶液中的平衡溶解度分别是原料药的 1 800 倍和 250 倍；在 0.5%SDS-PBS(pH 7.4)溶液中紫杉醇纳米晶体 5 min 释放 91.6%，物理混合物 2 h 释放 67.7%。**结论** 制备的紫杉醇纳米晶混悬液粒径分布均匀，处方简单，制备工艺简便可行，且显著提高了紫杉醇的溶解度和释放速率。

关键词：紫杉醇；纳米晶；高压均质；释放

中图分类号：R943　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2016)09-1097-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.001

Preparation and Characterization of Paclitaxel Nanocrystalline Suspensions

CHEN Min[1], ZHAO Liang[1*], ZHENG Aiping[2,3*], LI Ying[2,3], SUN Jianxu[2,3], ZHANG Hui[2,3], GUO Fei[2,3] (*1.School of Pharmacy of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 2.Department of Pharmaceutics, Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3.State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Beijing 100850, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation and preparation conditions of paclitaxel nanocrystalline suspensions, describe the physical characterization of paclitaxel nanocrystals, and inspect its *in vitro* release characteristics. **METHODS** Single factor experimental method was used to study the formulation composition and preparation procedure of paclitaxel nanocrystals to establish the preparation procedure of the method of high pressure homogenization. Nanocrystalline morphology, particle size distribution was physically characterized. An HPLC method was used to investigate the equilibrium solubility and *in vitro* release characteristics of paclitaxel nanocrystals. **RESULTS** The average particle diameter of nanocrystals was (239.5±1.98)nm, polydispersity was 0.111±0.011, Zeta electric potential was –(24.6±1.13)mV. TEM images showed that paclitaxel nanocrystals had a rod-like morphology with a uniform distribution. The equilibrium solubility of nanocrystals in PBS pH7.4 solution was 1 800 times as many as paclitaxel API and 250 times in water. In 0.5% SDS-PBS (pH 7.4) solution, the *in vitro* cumulative release of paclitaxel nanocrystals reached 91.6% in 5 min, while the cumulative release of physical mixture was 67.7% in 2 h. **CONCLUSION** The paclitaxel nanoparticles is distributed evenly, and the formulation and preparation method are simple and feasible. Nanocrystals significantly improve solubility and release rate of paclitaxel.

KEY WORDS: paclitaxel; nanocrystals; the high pressure homogenization; release

紫杉醇由于具有独特的稳定微管作用[1]，是目前治疗恶性肿瘤的最有效药物之一，可广泛的应用于卵巢癌、转移性乳腺癌、胸腺癌、非小细胞肺癌、食道癌、淋巴瘤、艾滋病卡波济氏肉瘤的治疗[2]。然而其难溶于水的特性限制了临床使用，目前临床应用的主要是紫杉醇注射液 Taxol®[3]，但其溶媒聚氧乙烯蓖麻油不良反应较强，容易引起过敏、低血压和神经脱髓鞘等不良反应[4]。因此，开发一种安全有效、质量可控的紫杉醇新制剂具有迫切的临床需求。

纳米晶体药物将药物颗粒降低至纳米级，能够有效地提高难溶性药物的溶解度和溶出速率，进而提高生物利用度[5]，同时由于处方中仅含有少量稳定剂，极大的降低了制剂毒性。本实验研究

基金项目：国家自然科学基金(81573357)；“重大新药创制”国家科技重大专项(2014ZX09507001003；2014ZX09J14103-01A)

作者简介：陈敏，女，硕士生　Tel: 18311267803　E-mail: jzminchen@163.com　*__通信作者：__赵亮，男，硕士，副教授　Tel: 15804168627　E-mail: liangzhao79@163.com　郑爱萍，女，博士，研究员　Tel: (010)66931694　E-mail: apzheng@163.com

一种简单可行的紫杉醇纳米晶混悬液的制备方法，并对其理化性质和体外释放特征进行考察，为紫杉醇纳米晶制剂的研制提供参考。

1 仪器与试剂

高压均质机(ATS Engineering Inc)；C25 分散乳化均质机(上海恒川机械)；DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司)；BP211D 型电子天平(德国 Sartorius 公司)；Nano-ZS90 粒度仪(英国 Malvern 公司)；H-7650 型透射电子显微镜(日本 Hitachi 公司)；ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津鑫洲技术公司)；SPD-10A 高效液相色谱仪(日本岛津)；色谱柱为 Waters C_{18} 键合硅胶柱(4.6 mm×25 mm，5 μm)。

紫杉醇原料药(浙江海正药业股份有限公司，批号：P20130505，纯度>99%)；泊洛沙姆 188(德国 BASF 公司，批号：WPCI5148)；注射用大豆磷脂(上海太伟药业有限公司，批号：20150701)；聚山梨酯 80(太仓制药厂，批号：150403)；注射级聚山梨酯 20(南京威尔化工有限公司，批号：20141101)；PEG4000(SERVA Electrophoresis GmbH，批号：130604)；PVP K12(德国 BASF 公司)；PEG400(国药集团化学试剂有限公司，批号：20101212)；甲醇(Fisher Scientific，批号：144248，色谱纯)；乙腈(Fisher Scientific，批号：140149，色谱纯)；冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司，分析纯，批号：20120808)；灭菌注射用水(石家庄四药有限公司，批号：1507083204)。

2 方法与结果

2.1 高压均质法制备紫杉醇纳米晶混悬液

称取实验所需紫杉醇、稳定剂混悬于注射用水中，高速剪切机 19 000 $r \cdot min^{-1}$ 预分散 1 min。所得含药混合液置高压均质机，分别在 20，40，60，80，100 MPa 的压力下循环 5 次，然后以压力 120 MPa 循环 20 次，制得纳米混悬液。

2.2 稳定剂的筛选

2.2.1 单一稳定剂的筛选　参照 FDA 已上市静脉注射剂中含有的辅料种类及最大用量，选用聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188、PEG400、PEG4000、大豆磷脂、PVP K12 作为稳定剂筛选对象制备紫杉醇纳米晶混悬液，以初始粒径以及放置过程中粒径的稳定性为考察指标，进行单一稳定剂的筛选。按照紫杉醇用量为 1%，各稳定剂用量均为 0.5%称取各组分，按“2.1”项下高压均质法制备紫杉醇纳米晶混悬液。

不同稳定剂对纳米晶体的粒径、混悬液的状态影响不同，使用聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188、大豆磷脂制备的纳米晶体粒径较小，见表 1，且混悬液分散均一，但是室温放置 1 个月，混悬液分层，药物沉积在底部；使用 PEG400、PEG4000、PVP K12 制备的纳米晶体初始粒径较大，均为微米级，且放置不稳定，很快出现分层、絮凝现象。可见单一稳定剂不能维持紫杉醇纳米晶体的稳定，因此需要进一步筛选复合稳定剂。

表 1 单一稳定剂对纳米晶体粒径的影响(n=3)

Tab. 1 The influence of single stabilizer on the particle size of nanocrystals(n=3)

稳定剂	粒径/nm
聚山梨酯 80	305.9±4.36
聚山梨酯 20	294.4±7.43
泊洛沙姆 188	278.0±5.32
大豆磷脂	257.7±3.33

2.2.2 复合稳定剂的筛选　根据“2.2.1”项下试验结果，选择聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188、大豆磷脂作为复合稳定剂的筛选对象，其中聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188 是非离子表面活性剂，作为立体保护剂；大豆磷脂是离子表面活性剂[6]，用作电荷保护剂，制备一种均一稳定的纳米混悬液，2 种保护剂同时存在对于混悬液的稳定性很重要。因此本实验选择聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188 分别与大豆磷脂复配使用进行考察。考察方法同“2.2.1”，结果见图 1。

如图 1 所示，大豆磷脂与泊洛沙姆 188 复配使用，所得混悬液初始粒径最小，且室温放置 30 d，粒径变化较小，因此确定大豆磷脂和泊洛沙姆 188 作为紫杉醇纳米晶混悬液的稳定剂。

2.3 稳定剂用量的确定

按“2.1”项下高压均质法制备紫杉醇纳米晶混悬液，稳定剂的用量如下：泊洛沙姆 188 为 0.2%时，大豆磷脂依次为 0.2%，0.5%，0.8%；泊洛沙姆 188 为 0.5%时，大豆磷脂依次为 0.2%，0.5%。以上试验中紫杉醇的用量均为 1%。考察指标同“2.2.1”，结果见图 2。

如图 2 所示，不同用量的泊洛沙姆 188、大豆磷脂制备的紫杉醇纳米晶初始粒径无明显差异，室温放置 14 d 粒经变化也无显著差异，相比而言，

泊洛沙姆 188、大豆磷脂用量均为 0.2%时所制备的混悬液粒径最小，且室温放置 14 d 粒径几乎无增长，因此确定泊洛沙姆 188 与大豆磷脂的用量均为 0.2%。

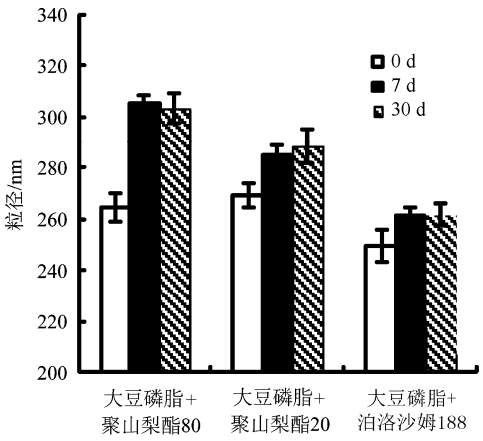

图 1 复合稳定剂对纳米晶粒径及其稳定性的影响(n=3，$\bar{x}\pm s$)

Fig. 1 The influence of composite stabilizers on the particle size and stability of nanocrystals(n=3，$\bar{x}\pm s$)

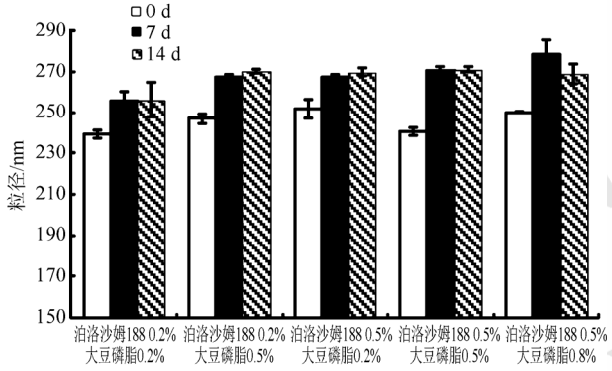

图 2 稳定剂的用量对纳米晶初始粒径及其稳定性的影响(n=3，$\bar{x}\pm s$)

Fig. 2 The influence of amount of stabilizers on the particle size and stability of nanocrystals(n=3，$\bar{x}\pm s$)

2.4 高压均质法均质压力的选择

采用优化后处方，高速剪切机 19 000 r·min^{-1} 预分散 1 min 后，依次以 20，40，60 MPa 的压力各循环 5 次，所得初悬液分别在 80，100，110，120 MPa 的压力下各循环 20 次，考察不同均质压力对纳米晶混悬液粒径的影响。结果压力分别为 80，100，110，120 MPa 时，所制备的混悬液粒径依次为(295.6±1.63)，(260.5±2.33)，(238.5±1.86)，(249.6±3.54)nm。可知，随着均质压力的增加，紫杉醇纳米晶粒径逐渐减小，当压力为 110 MPa 时，粒径达到最小，而压力为 120 MPa 时，粒径有所增大。因此确定均质压力为 110 MPa。

2.5 高压均质法均质循环数的确定

采用优化后处方，高速剪切机 19 000 r·min^{-1} 预分散 1 min 后，将混合液依次以 20，40，60，80 MPa 的压力各循环 5 次，然后加压到 110 MPa，分别循环 10，20，30 次，考察不同均质循环数对纳米晶混悬液粒径的影响。结果循环 10，20，30 次时，所制备的混悬液粒径依次为(268.5±3.53)，(235.5±1.94)，(240.6±1.66)nm。可知，当循环 20 次时，混悬液粒径趋于稳定，继续增加循环次数，粒径无明显变化，因此优选均质循环数为 20 次。

2.6 紫杉醇纳米晶混悬液性质考察

称取紫杉醇 400 mg、泊洛沙姆 188 80 mg、大豆磷脂 80 mg 混悬于 40 mL 注射用水中，根据上述优选的工艺制得纳米混悬液。观察外观性状，并对其粒径、多分散系数(PDI)、Zeta 电位进行考察，结果外观为乳白色均一混悬液略带淡蓝色乳光，粒径为(239.5±1.98)nm，PDI 为 0.111±0.011，Zeta 电位为–(24.6±1.13)mV。

2.7 室温放置粒径初步稳定性考察

将紫杉醇纳米晶体混悬液在密闭状态下于室温放置 10 个月，分别于第 7，14，30，45 天和 2，3，10 月取样检测，以外观性状和粒径变化为考察指标。粒径测量结果见图 3。如图所示，室温放置 10 个月，粒径几乎无增长。观察纳米晶混悬液的外观状态，放置 14 d 时，混悬液分布均一，并略带淡蓝色乳光；放置 30 d 时，混悬液出现分层，振摇后，恢复均一稳定状态，并略带淡蓝色乳光，放置 2，3，10 个月时亦如此，表明紫杉醇纳米晶混悬液粒径初步稳定性良好。

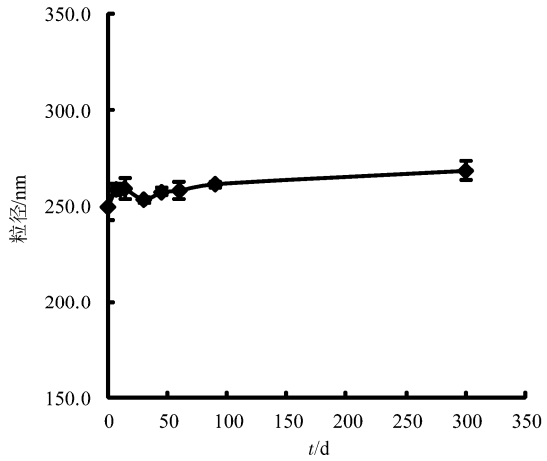

图 3 紫杉醇纳米晶体室温下粒径变化(n=3，$\bar{x}\pm s$)

Fig. 3 The changes on particle size of paclitaxel nanocrystals in room temperature(n=3，$\bar{x}\pm s$)

2.8 紫杉醇纳米晶体的形态观察

通过透射电子显微镜对紫杉醇纳米晶体的大小和形态进行观察。取 1 滴紫杉醇纳米晶混悬液滴于专用铜网上，用少量 2%磷钨酸溶液负染，自然挥干，用透射电镜在加速电压为 80 kV 下观察纳米晶体的形态[7]，结果见图 4。透射电镜下，紫杉醇纳米晶体的粒径大小与粒径测定仪测定的结果相近，粒子呈短棒状。

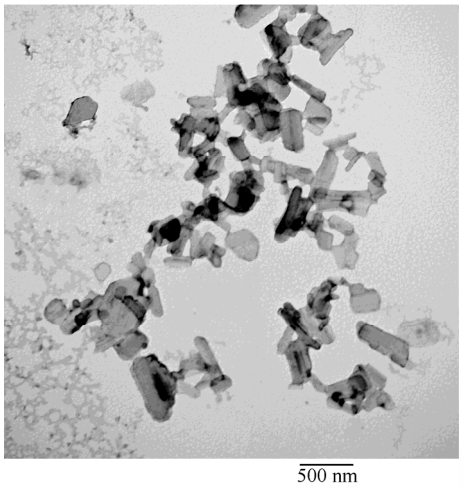

图 4 紫杉醇纳米晶体的透射电镜图

Fig. 4 Transmission electron microscope photos of paclitaxel nanocrystals

2.9 紫杉醇纳米晶混悬液含量测定

2.9.1 色谱条件 Waters XBridgeTM BEH130 C_{18} 色谱柱(4.6 mm×25 mm，5 μm)；流动相：水-乙腈(51∶49)；检测波长：227 nm；流速：1.5 mL·min^{-1}；柱温：40 ℃；进样量：20 μL。

2.9.2 溶液的配制 稀释剂的配制。取 200 μL 冰醋酸置于含有甲醇的 1 000 mL 量瓶中，摇匀，加甲醇定容，即得。

对照品溶液的配制。精密称取紫杉醇原料药适量，加稀释剂配制成浓度为 50 μg·mL^{-1} 的对照品溶液。

供试品溶液的配制。精密移取紫杉醇纳米晶混悬液适量，加稀释剂配制成浓度为 50 μg·mL^{-1} 的供试品溶液。

空白辅料溶液的制备。按照处方用量分别精密称取泊洛沙姆 188、大豆磷脂适量，加稀释剂配制成二者浓度均为 10 μg·mL^{-1} 的溶液。

2.9.3 专属性试验 取稀释剂、空白辅料溶液、对照品溶液按照“2.9.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，见图 5。结果表明，在此色谱条件下，紫杉醇能与稀释剂、辅料较好的分离，且峰型良好，保留时间适中，辅料和稀释剂对主药的测定无干扰。

2.9.4 线性关系的考察 精密称取紫杉醇原料药 10 mg，用稀释剂配制成浓度为 400 μg·mL^{-1} 的溶液，作为储备液，再用稀释液逐级稀释，配制成浓度依次为 5，10，25，50，100，200 μg·mL^{-1} 的系列紫杉醇溶液，进样测定。以紫杉醇的峰面积(A)为纵坐标，检测浓度 C(μg·mL^{-1})为横坐标，进行线性回归，得回归方程为 A=13 041C+10 609，r=0.999 8，表明在 5~200 μg·mL^{-1} 内，紫杉醇浓度与峰面积呈良好线性关系。

2.9.5 回收率试验 按“2.9.2”项下方法精密配制紫杉醇浓度分别为 80%，100%，120%含辅料的供试品溶液，进样测定紫杉醇含量，计算回收率。结果，紫杉醇低、中、高 3 种浓度的回收率分别为 98.86%，99.92%，99.19%；RSD 分别为 0.76%，1.04%，0.29%(n=3)，表明方法回收率良好。

2.9.6 仪器精密度试验 按“2.9.2”项下方法精密配制紫杉醇对照品溶液 6 份，进样测定紫杉醇含量。结果，紫杉醇含量的 RSD 为 1.28%(n=6)，表明仪器精密度良好。

2.9.7 稳定性试验 按照“2.9.2”项下方法精密配制紫杉醇对照品溶液，在室温下放置 12 h，分别于 0，1，2，3，4，5，6，7，10，12 h 取样测

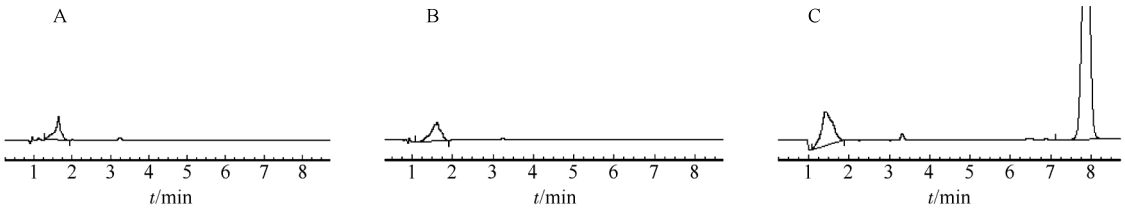

图 5 高效液相色谱图

A–空白辅料；B–稀释剂；C–紫杉醇对照品。

Fig. 5 HPLC chromatograms

A–blank excipients; B–diluent; C–paclitaxel reference.

定，记录紫杉醇峰面积。结果 0~12 h 紫杉醇峰面积的 RSD 为 0.83%(n=3)，表明紫杉醇溶液在 12 h 内稳定。

2.9.8 紫杉醇纳米晶体的含量测定 制备紫杉醇纳米晶混悬液 3 批，按照含量测定方法进样测定。结果 3 批样品的紫杉醇浓度为(9.96±0.03)mg·mL^{-1}，药物得率为(99.6±0.26)%。

2.10 平衡溶解度的考察

量取 1 mL 紫杉醇纳米晶混悬液，分别加入 4 mL 纯水或 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液(PBS)，振摇及超声分散后置于遮光的 37 ℃摇床中，200 r·min^{-1} 的速度恒温振摇 24 h。另取 10 mg 原料药(过 100 目筛)分别加入 5 mL 纯水或 pH7.4 的磷酸盐缓冲液同样操作。24 h 后，将各溶液于 12 000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液，按“2.9.2”项下色谱条件进样测定，结果见表 2。结果表明，与紫杉醇原料药相比，紫杉醇纳米晶体显著提高了紫杉醇在水及中性溶剂中的溶解度，分别为原料药的 1 800 倍和 250 倍。

表 2 2 种形式的紫杉醇在不同介质中的平衡溶解度(n=3, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 The equilibrium solubility of 2 forms of paclitaxel in different medium(n=3, $\bar{x}\pm s$)

介质	纳米晶体溶解度/μg·mL^{-1}	原料药溶解度/μg·mL^{-1}
水	150.11±11.74	0.080±0.039
pH 7.4 PBS	5.12±0.75	0.021±0.034

2.11 体外释放度的考察

按照中国药典 2015 年版四部[8]项下方法，采用小杯法。以 0.5% SDS-PBS(pH 7.4)溶液为释放介质。取 1 mL 的紫杉醇纳米晶混悬液(10 mg·mL^{-1})直接注入装有 200 mL 0.5% SDS-PBS(pH 7.4)溶液的溶出杯中，置于温度(37±0.5)℃溶出试验仪，转速为 50 r·min^{-1}，分别在 5，15，30，60，120 min 取 4 mL 释放介质，同时补充 4 mL 空白释放介质。将所取含药释放介质过 0.1 μm 微孔滤膜，取续滤液按“2.9.2”项下色谱条件进样分析，测定各取样点中的紫杉醇的含量，计算紫杉醇纳米晶体的累积释放百分率。精密称取紫杉醇原料药(过 100 目筛)10 mg，加入 1 mL 含相应用量的空白辅料溶液中，搅拌均匀，注入溶出杯中，同法进行试验，计算紫杉醇原料药的累积释放百分率，释放曲线见图 6。

与物理混合物相比，紫杉醇纳米晶体释放迅速。在 5 min 时，紫杉醇纳米晶体的释放量为 91.6%，15 min 时释放量达 97.5%。而物理混合物在 5 min 时释放量仅为 23.0%，释放缓慢，2 h 时释放量为 67.7%。结果表明紫杉醇纳米晶体显著提高了紫杉醇的释放速率。

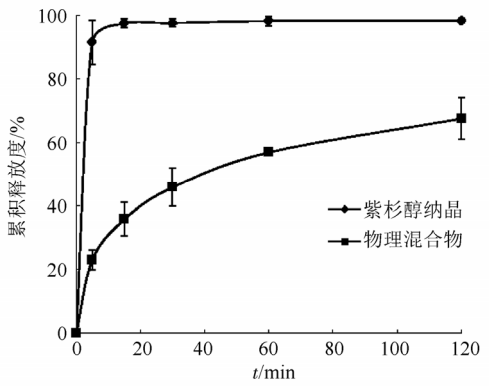

图 6 紫杉醇纳米晶的体外释放曲线(n=3)

Fig. 6 *In vitro* release curves of paclitaxel nanocrystals(n=3)

3 讨论

处方筛选中，确定泊洛沙姆 188 用量为 0.2%，小于目前 FDA 已上市静脉注射剂中泊洛沙姆 188 的最大用量，而且泊洛沙姆 188 通常被认为无毒、无刺激性，是目前使用在静脉乳剂中唯一合成的乳化剂[9]。磷脂是制备脂质体和全静脉注射脂肪乳注射液的主要成分之一[10]，具有良好的安全性基础。因此，本研究选用大豆磷脂和 P188 作为紫杉醇纳米晶混悬液的稳定剂，可以保证其在制剂中的安全性。

按照优化后的处方和工艺制备紫杉醇纳米晶混悬液，粒径在 240 nm 左右，满足静脉注射要求(静脉注射微粒要求平均粒径<1 μm，99%粒子<5 μm[11])，且室温放置粒径初步稳定性好。采用高压均质机制备，优化工艺操作简便，稳定、可行。

体外平衡溶解度试验和释放度试验表明纳米晶体显著提高了紫杉醇的溶解度和释放速率，可分别用 Ostwald-Freundlich 公式[5]和 Noyes-Whitney 公式[5]来解释。体外释放度研究中，经过预试验，综合考虑药物的溶解度、漏槽条件和血液 pH 值，选择 0.5%SDS-PBS(pH 7.4)溶液为释放介质，紫杉醇纳米晶体、紫杉醇原料药在此介质中的平衡溶解度分别为 220.99 μg·mL^{-1} 和 163.49 μg·mL^{-1}，而纳米晶体、原料药完全释放后的药物浓度均为 50 μg·mL^{-1}，均符合漏槽条件，药物的释放不受溶解度的限制。但是，由于体外释放的条件与体内

血液环境并不相同，因此体外释放的测定的结果并不能完全真实反映该纳米晶体在体内的释放情况，故紫杉醇纳米晶体给药系统体内外释放的相关性还有待进一步研究。

REFERENCES

[1] SCHIFF P B, FANT J, HORWITZ S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol [J]. Nature, 1979, 277(5698): 665-667.

[2] SINGLA A K, GARG A, AGGARWAL D. Paclitaxel and its formulations [J]. Int J Pharm, 2002, 235(1): 179-192.

[3] ZHENG Y, HUANG H, FU C X. Paclitaxel/MPEG-PCL nanoparticles: preparation, characterization and *in vitro* release [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(9): 1093-1097.

[4] DORR R T. Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent [J]. Ann Pharmacother, 1994, 28(5): S11-S14.

[5] NAGARWAL R C, KUMAR R, DHANAWAT M, et al. Nanocrystal technology in the delivery of poorly soluble drugs: an overview [J]. Curr Drug Deliv, 2011, 8(4): 398-406.

[6] XIA Y R, WANG J, ZHU J P, et al. Progress on the preparation techniques of drug nanocrystals [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2010, 41(2): 134-140.

[7] YANG X L, YANG B, LI C L, et al. Preparation and *in vitro* transdermal diffusion characteristics of paclitaxel nano-liposomes gels [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 156-161.

[8] 中国药典. 四部 [S]. 2015: 通则 121.

[9] VAN EERDENBRUGH B, VAN DEN MOOTER G, AUGUSTIJNS P. Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products [J]. Int J Pharm, 2008, 364(1): 64-75.

[10] RABINOW B E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(9): 785-796.

[11] WONG J, BRUGGER A, KHARE A, et al. Suspensions for intravenous (IV) injection: a review of development, preclinical and clinical aspects [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8): 939-954.

收稿日期：2016-03-28

葛根素固体脂质纳米粒抗肝损伤作用研究

刘娟[1]，郭宇[1]，胡孟洋[2]，翟美芳[1]，平洋[1]，张灵芝[1]，李雪欣[1]，于莲[1*](1.佳木斯大学药学院，黑龙江 佳木斯 154007；2.山东大学临床医学院，济南 250000)

摘要：目的 制备葛根素固体脂质纳米粒(puerarin solid lipid nanoparticles，Pue-SLN)，对 Pue-SLN 进行体外释药考察，并探讨 Pue-SLN 对 CCl_4 诱导的急性肝损伤大鼠的治疗作用。**方法** 采用乳化-超声分散法制备 Pue-SLN。大鼠腹腔注射 CCl_4 造成急性肝损伤模型。48 只大鼠随机分成 6 组：正常组、模型组、甘草酸二胺阳性对照组(13.5 $mg·kg^{-1}$)、Pue-SLN 高浓度组(27 $mg·kg^{-1}$)、中浓度组(13.5 $mg·kg^{-1}$)、低浓度组(6.75 $mg·kg^{-1}$)。分别测定大鼠血清中丙氨酸转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸转移酶(AST)的活力，肝组织匀浆中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量，计算肝脏指数，并对肝组织进行组织形态学检查。**结果** Pue-SLN 各剂量组均能抑制肝损伤大鼠血清中 ALT、AST、ALP 活性，降低肝匀浆中 MDA 含量，增强 SOD、GSH-PX 活性，改善肝组织的病理形态。**结论** Pue-SLN 对 CCl_4 诱导的大鼠急性肝损伤具有治疗作用。

关键词：葛根素；固体脂质纳米粒；四氯化碳；急性肝损伤

中图分类号：R965.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-7693(2016)09-1102-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.002

Effects of Puerarin Solid Lipid Nanoparticles on Liver Injury

LIU Juan[1], GUO Yu[1], HU Mengyang[2], ZHAI Meifang[1], PING Yang[1], ZHANG Lingzhi[1], LI Xuexin[1], YU Lian[1*](*1.College of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China; 2.Clinical Medicine, Shandong University, Jinan 250000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To research the therapeutic effect of puerarin solid lipid nanoparticles(Pue-SLN) on liver injury in rats, prepare Pue-SLN and investigate drug release of Pue-SLN. **METHODS** Pue-SLN was prepared by emulsification ultrasonic dispersion method. Acute liver injury was induced by intraperitoneal injection of carbon tetrachloride in rats. Rats

基金项目：国家自然科学基金项目(81274101)

作者简介：刘娟，女，教授，硕导 Tel: 13945472340 E-mail: liujuan1949@163.com *__通信作者：__于莲，女，教授，硕导 Tel: 13845405552 E-mail: jdyulian@163.com