

# 微乳法制备姜黄素固体脂质纳米粒<sup>Δ</sup>

李楠\*,李锡晶,王倩<sup>#</sup>(天津市医药科学研究所,天津 300020)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2698-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.33

**摘要** 目的:制备姜黄素固体脂质纳米粒。方法:微乳法制备姜黄素固体脂质纳米粒。采用伪三元相图法优选微乳三相因素,确定优化条件后,将热微乳分散于冷水中制备固体脂质纳米粒。单因素试验初筛各因素(乳化剂、脂质材料、脂质用量、药脂比、冷水相温度和微乳保温温度)后,以包封率为指标进行正交试验优化处方,并进行验证试验。结果:65℃下由硬脂酸(油相)、聚山梨酯80(乳化剂)、乙醇(助乳化剂)组成三相,乳化剂与助乳化剂比为1:4所制得的微乳最佳。固体脂质纳米粒的优化处方为姜黄素投药量为50 mg、硬脂酸的用量为0.5 g、冷水相温度为2℃、微乳保温温度为65℃;所得固体脂质纳米粒的包封率为87.73%、载药量为7.72%、粒径为(156.9±2.2) nm、多分散系数为0.480,平均Zeta电位为-24.8 mV(RSD<2%,n=3)。结论:采用微乳法制备固体脂质纳米粒操作简便、可行。

**关键词** 姜黄素;微乳法;固体脂质纳米粒;伪三元相图;包封率;正交试验

## Preparation of Curcumin Solid Lipid Nanoparticles by Microemulsion Method

LI Nan, LI Xi-jing, WANG Qian(Tianjin Institute of Pharmaceutical Science, Tianjin 300020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare the curcumin solid lipid nanoparticles. METHODS: Microemulsion method was adopted to prepare curcumin solid lipid nanoparticles (SLN) and pseudo-ternary phase diagrams was conducted to optimize the preferable three-phase microemulsion factors. The optimal conditions were determined, and then hot microemulsion was dispersed in cold water to prepare SLN. After the preliminary screening of the factors (emulsifiers, lipid materials, amount of lipids, drug-to-lipid ratio, cold water phase temperature and the holding temperature of microemulsion) by single-factor test, with the index of encapsulation efficiency, the orthogonal test was conducted to optimize the formulation, followed by the verification test. RESULTS: The best microemulsion was produced at 65℃ with three phases consisting of stearic acid (oil phase), polysorbate 80 (emulsifier) and ethanol (co-emulsifier) and the  $K_m$  ratio of 1:4. The optimal conditions for SLN were as follows as curcumin dosage of 50 mg, stearic acid of 0.5 g, cold water phase temperature of 2℃, holding temperature of microemulsion of 65℃. The encapsulation efficiency was 87.73% for solid lipid nanoparticles prepared, drug-loading rate was 7.72%, particle size was (156.9±2.2) nm, polydispersity coefficient was 0.480, average Zeta potential was -24.8 mV (RSD<2%,n=3). CONCLUSIONS: The microemulsion method to prepare SLN is simple and feasible.

**KEYWORDS** Curcumin; Microemulsion method; Solid lipid nanoparticles; Pseudo-ternary phase diagram; Encapsulation efficiency; Orthogonal test

研究表明,传统中药姜黄中的主要活性成分姜黄素(Curcumin, Cur)抑制肿瘤细胞生长的效果显著、抗癌谱广、毒副作用小,是一种具有良好应用前景的抗癌新药,但因其水溶性极差、口服生物利用度低,限制了其在临床上的应用<sup>[1-2]</sup>。

固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)是一种可替代聚合物纳米粒和脂质体的新型胶体给药系统,既具备物理稳定性高、药物不易泄露的优势,又兼具了低毒、缓控释、靶向、提高生物利用度、耐受性好等优点<sup>[3]</sup>。微乳一般呈透明或半透明状,粒径在100 nm以内,通常由油、水、乳化剂和助乳化剂4种成分组成。本研究以微乳法制备固体脂质纳米粒,将Cur包裹于固体脂质纳米粒内,以提高Cur稳定性并改善其水溶性。先采用单因素试验进行初步筛选,再采用正交试验法优选确定,得出微乳法制备Cur-SLN的优化工艺,并验证其重

现性。结果证明,建立的方法操作简便、可行,为开发Cur给药新剂型提供了依据。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

Spectrum-754型紫外-可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司);UV-2450型紫外扫描检测仪(日本Shimadzu公司);Zetasize粒度及Zeta电位分析仪(英国Malvern公司);XW-80A型涡旋混合仪(上海医科大学仪器厂);RE-5285A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);90-2型定时恒温磁力搅拌器(上海沪西分析仪器厂);超纯水机(德国Pall公司)。

#### 1.2 药品与试剂

Cur对照品(南京泽朗医药科技有限公司,批号:20140226,纯度:99.0%);Cur原料药(天津一方科技有限公司,批号:20130312,供含量测定用);聚氧乙烯化蓖麻油(RH40,德国BASF公司,批号:20120620);大豆卵磷脂(以下简称磷脂,批号:20120523)、聚乙二醇400(PEG-400,批号:20120811)均购自天津市光复精细化工研究所;泊洛沙姆188(F68,南京威尔化工有限公司,批号:20130108);葡聚糖凝胶G-50(上海蓝

<sup>Δ</sup> 基金项目:天津市卫生局科技基金项目(No.2012KY32)

\* 研究实习员。研究方向:生物医学工程。电话:022-27236127。

E-mail:coco10190286@sina.com

<sup>#</sup> 通信作者:正高级工程师,硕士生导师。研究方向:药动学。电话:022-27235075。E-mail:wqx8899@126.com

季科技有限公司,批号:131118);其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 影响空白微乳形成的因素考察

伪三元相图是进行微乳处方筛选的重要依据,对微乳形成所需的三相因素进行考察,得出微乳制备的最优条件<sup>[4-5]</sup>。

2.1.1 不同乳化剂的微乳相图绘制 采用乳化剂/乙醇/硬脂酸/水系统,选择聚山梨酯80、RH40、磷脂及F68作为乳化剂,65℃下制备伪三元相图。

精密称取乳化剂与助乳化剂乙醇,以二者质量比( $K_m$ )=1:4( $m/m$ )的比例配成乳化剂/乙醇溶液。改变油相(硬脂酸)与乳化剂溶液的比例为1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1,65℃下热熔,混匀,滴加蒸馏水后涡旋30s保温,至体系由澄清变为淡乳白色,且流动性、透光性良好时为微乳形成,记录消耗水量。继续滴加至乳光褪去且透光性消失、出现混浊时记录消耗水量。计算不同 $K_m$ 下各组分百分比,以硬脂酸(油相)、一定比例的乳化剂/乙醇混合溶液(乳化剂相)及水(水相)为伪三元相图的3个顶点,每个顶点处表示纯的该组分,每一条线表示相应两组分的比例关系。图中任一点表示各组分的质量占比。根据上述每组分在体系中的质量占比,在相图中找出相应的点,以曲线连续绘制此 $K_m$ 值下经典的伪三元相图,确定O/W型微乳区<sup>[6]</sup>,见图1。

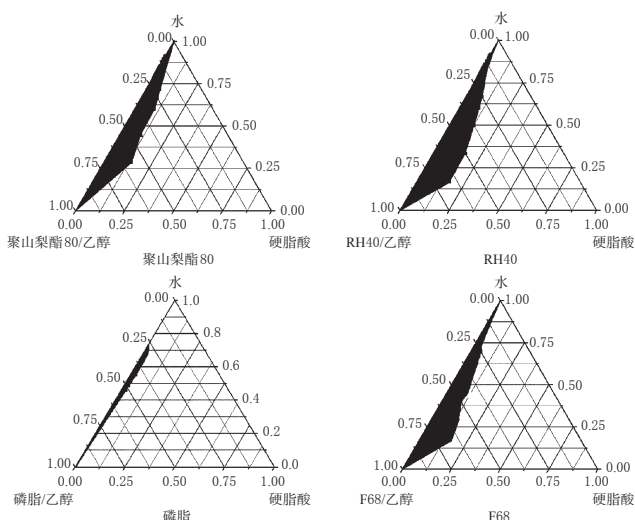


图1 不同乳化剂对微乳伪三元相图的影响( $K_m=1:4$ ,温度:65℃)

Fig 1 Effects of different emulsifiers on the pseudo-ternary phase diagram of microemulsion ( $K_m=1:4$ ,  $T=65^\circ\text{C}$ )

由图1可见,RH40为乳化剂时所形成的微乳区域最大,但在室温下不稳定,由其制备的SLN粒径较大、体系不稳定;聚山梨酯80为乳化剂时形成的微乳区域较大,且室温下稳定,制备的SLN粒径较小,放置9个月以上体系仍稳定。故选择微乳的乳化剂为聚山梨酯80。

2.1.2 助乳化剂对微乳形成的影响 采用聚山梨酯80/助乳化剂/硬脂酸/水系统,分别选择乙醇、PEG-400、异丙醇和1,2-丙二醇作为助乳化剂, $K_m=1:4$ ,65℃下制备伪三元相图,见图2。

由图2可知,乙醇作助乳化剂时,微乳透光性与流动性很好,且有明显的淡蓝色乳光,4℃放置9个月以上仍能保持稳

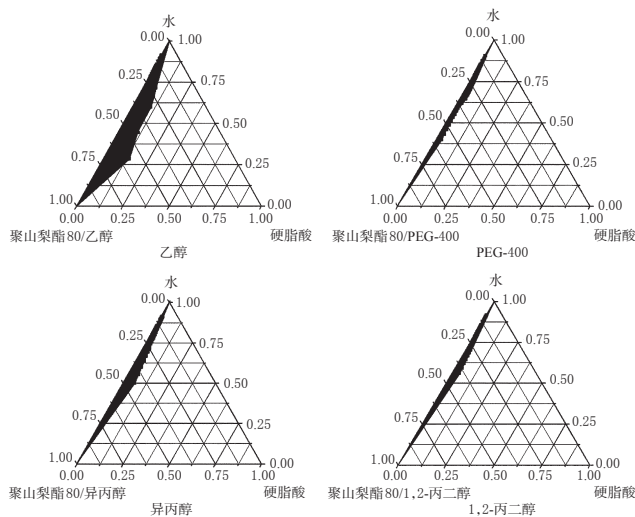


图2 不同助乳化剂对微乳伪三元相图的影响( $K_m=1:4$ ,温度:65℃)

Fig 2 Effects of different co-emulsifiers on the pseudo-ternary phase diagram of microemulsion ( $K_m=1:4$ ,  $T=65^\circ\text{C}$ )

定;异丙醇作助乳化剂时的微乳形成区域较乙醇小,且放置10d后稳定性下降,有沉降物出现;1,2-丙二醇和PEG-400作助乳化剂时,微乳形成区域较异丙醇更小,且由于本身有较大的黏度,所形成的微乳流动性不如乙醇与异丙醇。故选择乙醇为制备微乳的助乳化剂。

2.1.3 不同 $K_m$ 值的影响 以 $K_m$ 为1:2、1:3、1:4、1:5和1:6的比例配成不同的聚山梨酯80/乙醇溶液,65℃下绘制相图。结果,随着 $K_m$ 减小,微乳区域面积减小,表明乳化剂用量大有利于微乳的形成。助乳化剂可以调节乳化剂的亲水亲油平衡值,使与相应的油相适应,形成稳定的微乳。各比例下都可用无限稀释至顶点。当 $K_m=1:4$ 时,微乳的形成区域最大,且微乳稳定性最好,故确定此 $K_m$ 值制备微乳。

### 2.2 葡聚糖凝胶柱层析测定Cur-SLN包封率方法的建立

2.2.1 层析柱洗脱曲线的绘制 采用葡聚糖凝胶柱法,取葡聚糖凝胶G-50适量,装柱,柱床高22cm。分别取空白SLN混悬液和Cur的甲醇饱和溶液各0.5ml上柱,以蒸馏水为洗脱液进行洗脱,流速控制在1ml/min,每5ml收集1试管(共收集20管),422nm波长处测定吸光度,绘制洗脱曲线。结果表明,空白SLN与游离Cur实现良好分离,且洗脱峰形良好,游离Cur在40~65ml洗脱液中,详见图3。

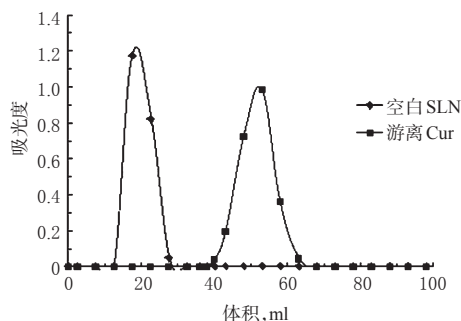


图3 洗脱曲线(22cm)

Fig 3 Elution curve(22cm)

2.2.2 柱回收率的考察 制备低、中、高3种不同质量浓度的Cur甲醇标准溶液,分别取0.5 ml上样,收集40~65 ml段溶液,测定并计算回收率。结果平均柱回收率为102.56%、100.61%、100.52%,RSD分别为0.55%、0.53%、1.07%(n=3)。

2.2.3 加样回收率的考察 用SLN混悬液配制Cur低、中、高3种不同质量浓度的混合液,分别取0.5 ml上样,收集40~65 ml段溶液,测定并计算回收率。结果平均加样回收率分别为98.15%、99.10%、99.12%,RSD分别为0.74%、0.12%、0.20%(n=3),回收率能满足定量要求。

2.2.4 Cur-SLN混悬液包封率测定方法 (1)游离药物含量的测定:吸取Cur-SLN混悬液0.5 ml上柱,用蒸馏水洗脱,精密收集40~65 ml段溶液,混匀,甲醇定容至100 ml,测定并计算游离药物的含量。(2)总药物含量的测定:吸取Cur-SLN混悬液0.5 ml,用甲醇定容至10 ml,再吸取1 ml用甲醇稀释至25 ml,测定并计算总药物的含量。根据包封率(EE)公式(见“2.5.1”项)计算EE。

### 2.3 Cur-SLN中Cur的紫外分光光度法测定

将Cur对照品和空白SLN分别用甲醇稀释定容后,在200~700 nm范围内进行全波长扫描。结果Cur在422 nm波长处有最大吸收峰,而此处空白SLN几乎无吸收,表明紫外分光光度法对姜黄素特异性良好,因此可确定422 nm波长为测定波长。以吸光度(y)与质量浓度(x)进行回归得线性方程为 $y=0.1423x+0.0134$ ( $r=0.9996$ ),Cur检测质量浓度线性范围为1~11 μg/ml,相关方法学考察均符合要求。

### 2.4 微乳法制备载药SLN的工艺<sup>[1]</sup>

称取处方量的Cur、硬脂酸,65℃熔化,加适量相同温度的 $K_m=1:4$ 的聚山梨酯80/乙醇溶液及适量蒸馏水,涡旋1 min即可形成O/W型微乳。使用自行设计的微乳注入装置,距离冷却水相表面的距离约6 cm,在电磁搅拌下(1 000 r/min)将热微乳以1滴/s的速度滴入温度为2℃的水分散介质中,当微乳全部加入后继续以2℃保温搅拌15 min,即得SLN。

### 2.5 Cur-SLN的评价指标

2.5.1 EE和载药量的测定 采用下式计算EE(%)和载药量(DL,%)<sup>[8]</sup>:

$$EE = (m_{总} - m_{游离}) / m_{总} \times 100\%$$

$$DL = (m_{总} - m_{游离}) / (m_{总} - m_{游离} + m_{乳化} + m_{脂}) \times 100\%$$

式中: $m_{总}$ 为总药物的质量; $m_{游离}$ 为游离药物的质量; $m_{脂}$ 为脂质量; $m_{乳化}$ 为乳化剂和助乳化剂的质量。

2.5.2 粒径分布、多分散指数和Zeta电位的测定 将Cur-SLN用去离子水稀释适当的倍数后,测定粒径、Zeta电位及多分散指数(PI)值。

### 2.6 单因素考察

考察选用不同乳化剂、脂质材料、脂质用量、药脂比、冷水相温度、微乳保温温度制备所得Cur-SLN的粒径、Zeta电位、PI值等指标。

2.6.1 不同乳化剂 固定硬脂酸用量为0.5 g, $K_m=1:4$ ,硬脂酸与乳化剂溶液质量比为1:10,投药量均为50 mg,固定其他制备条件,分别以聚山梨酯80、RH40及F68作为乳化剂,制备Cur-SLN。测定粒径、Zeta电位和PI值,结果见表1。

由表1及试验中观察可见,聚山梨酯80制得SLN的粒径最小,RH40制得的粒径最大,粒径分布也最宽(PI高),且室温放置有絮状物析出;而F68制得SLN的粒径分布最窄,但放置

一段时间后略有混浊。结合伪三元相图筛选结果,选用聚山梨酯80为乳化剂。

表1 选用不同乳化剂、脂质材料、脂质用量所制SLN的各指标检测结果(n=3)

Tab 1 Results of indexes determination of SLN prepared with different emulsifiers, lipid materials, and amounts of lipids(n=3)

项目	种类/用量	平均粒径,nm	PI	Zeta电位,mV
乳化剂	聚山梨酯80	176.2	0.449	-24.2
	RH40	837.6	0.995	-29.4
	F68	315.9	0.359	-19.5
脂质材料	单硬脂酸甘油酯	172.3	0.421	-19.5
	硬脂酸	148.9	0.495	-23.8
	磷脂	263.6	0.614	-27.4
脂质用量,g	0.1	97.5	0.593	-24.3
	0.25	142.7	0.550	-25.5
	0.5	159.0	0.489	-23.2
	0.75	182.6	0.454	-24.7
	1.0	212.3	0.574	-22.1

2.6.2 不同脂质材料 以聚山梨酯80为乳化剂,乙醇为助乳化剂, $K_m=1:4$ ,投药量均为50 mg,固定其他制备条件,改变脂质种类,分别选用单硬脂酸甘油酯、硬脂酸和磷脂,固定其用量为0.5 g,使其与乳化剂溶液的质量比为1:10,制备Cur-SLN。测定粒径、Zeta电位和PI。经综合评价选用硬脂酸作为脂质材料,详见表1。

2.6.3 不同脂质用量 以硬脂酸为脂质,聚山梨酯80为乳化剂,乙醇为助乳化剂, $K_m=1:4$ ,投药量均为50 mg,固定其他制备条件,改变硬脂酸的用量分别为0.1、0.25、0.5、0.75、1.0 g,使其与乳化剂溶液质量比为1:10,制备Cur-SLN。测定粒径、Zeta电位和PI值。结果随着脂质用量的增大,粒径也逐渐变大;而PI值在一定范围内呈变窄趋势,达到一定值后反而变宽。故选用脂质用量为0.5 g,详见表1。

2.6.4 不同药脂比 以硬脂酸为脂质材料,分别固定脂质用量为0.5、1.0 g,聚山梨酯80为乳化剂、乙醇为助乳化剂, $K_m=1:4$ ,固定其他制备条件,改变投药量,测定粒径和PI值。结果粒径随脂质用量增加而增大,脂质用量为0.5 g时粒径小于1.0 g时的平均粒径,前者的PI值也明显优于后者。粒径和PI值随药物用量的增减无明显规律,故选药脂比为1:10,脂质用量为0.5 g,详见表2。

表2 不同药脂比对SLN粒径的影响(n=3)

Tab 2 Effects of different drug-to-lipid ratios on SLN particle size (n=3)

脂质用量,g	药脂比(药物含量,mg)	平均粒径,nm	PI
0.5	空白(0)	186.7	0.479
	1:10(50)	158.9	0.448
	1:5(100)	189.6	0.396
	6:25(120)	267.1	0.452
1.0	空白(0)	495.5	0.527
	1:20(50)	432.4	0.474
	1:10(100)	359.9	0.451
	3:20(150)	407.1	0.489

2.6.5 不同冷水相温度 以硬脂酸(0.5 g)为脂质材料,投药量均为50 mg,聚山梨酯80为乳化剂,无水乙醇为助乳化剂, $K_m=1:4$ ,固定其他制备条件,控制冷水相温度为2、10、25℃,

制备Cur-SLN。测定粒径、Zeta电位和PI值。结果冷水相温度在2℃时,制备的SLN粒径和PI值更优,且在4℃放置更稳定,详见表3。

表3 不同冷水相温度、微乳保温温度所制SLN的各指标检测结果( $n=3$ )

Tab 3 Results of the indexes determination of SLN prepared with different cold water phase temperatures and holding temperatures of microemulsion ( $n=3$ )

项目	平均粒径, nm	PI	Zeta电位, mV
冷水相温度, °C			
2	159.5	0.458	-22.1
10	278.4	0.573	-25.3
25	475.4	0.607	-23.7
微乳保温温度, °C			
65	172.3	0.424	-21.7
72	184.7	0.387	-19.2
80	356.8	0.511	-24.4

2.6.6 微乳保温温度 制备条件同“2.6.5”项,控制微乳保温温度为65、72、80℃,制备Cur-SLN。测定其粒径、Zeta电位和PI值。结果以65℃时制备的SLN粒径和PI值更优,且在4℃放置更稳定,详见表3。

### 2.7 正交试验

根据单因素试验结果确定影响Cur-SLN的4个主要因素,即硬脂酸用量(A)、Cur的投药量(B)、冷水相温度(C)和微乳保温温度(D),设计4因素3水平正交设计表 $L_9(3^4)$ ,见表4;以EE和DL为指标优化工艺参数,正交试验结果见表5,方差分析结果见表6。

表4 因素与水平

Tab 4 Factors and levels

水平	因素			
	A, g	B, mg	C, °C	D, °C
1	0.5	25	2	65
2	0.75	50	10	72
3	1.0	75	25	80

表5 正交试验结果

Tab 5 Results of orthogonal test

序号	A	B	C	D	EE, %	DL, %
1	1	1	1	1	87.14	7.66
2	1	2	2	2	83.03	8.43
3	1	3	3	3	79.07	5.86
4	2	1	2	3	73.05	3.92
5	2	2	3	1	84.77	6.15
6	2	3	1	2	78.62	5.37
7	3	1	3	2	59.75	1.98
8	3	2	1	3	61.48	4.70
9	3	3	2	1	53.03	2.82
EE $K_1$	83.080	73.313	75.747	74.980		
$K_2$	78.813	76.427	69.703	73.800		
$K_3$	58.087	70.240	74.530	71.200		
R	24.993	6.187	6.044	3.780		
DL $K_1$	7.317	4.520	5.910	5.543		
$K_2$	5.147	6.427	5.057	5.260		
$K_3$	3.167	4.683	4.663	4.827		
R	4.150	1.907	1.247	0.716		

以EE和DL为衡量指标分别进行直观分析,由极差值R确

表6 方差分析结果

Tab 6 Results of analysis of variance

方差来源		偏差平方和	自由度	方差	P
EE	A	1 072.466	2	47.790	显著
	B	57.413	2	2.558	
	C	61.299	2	2.732	
	D	22.441	2	1.000	
	误差	22.44	2		
DL	A	25.852	2	33.059	显著
	B	6.701	2	8.569	
	C	2.437	2	3.116	
	D	0.782	2	1.000	
	误差	0.78	2		

注:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

Note:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

定影响因素顺序为:  $A > B > C > D$ ; 以因素D为误差项进行方差分析的结果亦得出相同的结论。其中A因素影响显著( $P < 0.05$ ), 因此, 确定A<sub>1</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>D<sub>1</sub>为优化处方, 即硬脂酸的用量为0.5 g、Cur投药量为50 mg、冷水相温度为2℃、微乳保温温度为65℃。

### 2.8 最优处方的验证

采用优化处方进行3次工艺验证试验, 制备3批Cur-SLN样品, 对其粒径、Zeta电位、PI、DL、EE进行测定。结果EE、DL、平均粒径、PI和Zeta电位的平均值分别为87.73%、7.72%、 $(156.9 \pm 2.2)$  nm、0.480、-24.8 mV, 重现性良好( $RSD < 2\%$ ,  $n=3$ )。

### 2.9 Cur-SLN的稳定性研究

将留样的Cur-SLN置于4℃和25℃室温环境下储存0、1、3个月, 测定样品的粒径、Zeta电位及EE, 观察变化。结果放置1个月无论是在低温还是室温下, 平均粒径皆呈不同程度的增大, 低温下约增大1.7~21.4 nm, 室温下约增大172.8~260.4 nm; 而EE呈下降的趋势, 低温下约下降1.3%~18.4%, 室温下约下降12.5%~48.7%。样品的粒径和EE变化程度在低温下比室温下情况更小, 表明低温更有利于样品的储存。

3个月后在低温下储存的样品平均粒径亦皆不同程度的增大, 约增大22.7~72.0 nm; 而EE呈现下降的趋势, 低温下约下降3.2%~21.7%。在室温下部分样品出现絮状沉淀物, 无法测定粒径和EE。这表明所制纳米粒不适合在室温下长时间(3个月)保存。

### 3 讨论

在试验中发现, 去除SLN中的乙醇可采用旋转蒸发法或冷水介质稀释挥发法。旋转蒸发法制得的SLN其平均粒径及PI均超过标准; 而采用冷水介质稀释挥发法制得的SLN平均粒径及PI均符合要求。以后一种方法所制得的SLN较清澈, 可能系稀释的原因。

SLN的制备方法主要有高压乳匀法、薄膜-超声分散法、微乳法、溶剂扩散法、乳化超声法、溶剂蒸发法等。马艳等<sup>[9]</sup>采用薄膜-超声分散法制备Cur-SLN, 考察卵磷脂、硬脂酸、Cur和聚山梨酯80用量对EE和DL的影响。所得Cur-SLN的EE和DL较高, 但纳米分散液中可能出现粒径较大的微米级粒子; 且由于使用二氯甲烷和丙酮等有机溶剂制备, 若去除不完全会降低安全性。宋金春等<sup>[2]</sup>采用溶剂蒸发法制备Cur-SLN, 以EE为指标进行正交试验, 优选Cur、F68、山萘酸甘油酯和卵磷脂用量, 所得Cur-SLN的EE仅为67.4%, 且由于其体系中的有机溶

# 淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体的制备及溶出度研究

吴玲\*(暨南大学附属第一医院,广州 510630)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2702-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.34

**摘要** 目的:制备淫羊藿素-泊洛沙姆188固体分散体以提高淫羊藿素的溶出度。方法:以泊洛沙姆188为载体,采用熔融法制备固体分散体。通过体外溶出度比较,考察了载体泊洛沙姆188的用量(淫羊藿素-泊洛沙姆188质量之比为5:1,3:1,2:1,1:1,1:3,1:5,1:7,1:9,1:11,1:13,1:15,1:17,1:19,1:27,1:31)、熔融温度(60、70、80℃)、冷却温度(-20、0、20℃)对固体分散体中淫羊藿素溶出度的影响;同时比较了淫羊藿素原料药及其物理混合物、固体分散体的体外溶出度以证实固体分散体的形成。结果:所制固体分散体的淫羊藿素溶出度在一定程度上随载体比例增加而增加,当淫羊藿素与载体之比为1:17~1:27时淫羊藿素在120 min时的溶出度均在90%以上;熔融温度、冷却温度经综合分析后分别确定为60、0℃;在溶出30 min时,固体分散体的溶出度是物理混合物的1.5倍。结论:制备的固体分散体显著提高了淫羊藿素的溶出度。

**关键词** 淫羊藿素;泊洛沙姆188;固体分散体;制备;溶出度

## Study on Preparation and Dissolution Rate of Icaritin-Poloxamer 188 Solid Dispersion

WU Ling(The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare icaritin-poloxamer 188 solid dispersions in order to increase the dissolution rate of icaritin. METHODS: With poloxamer 188 as the carrier, melting method was used to prepare solid dispersions. By comparing the *in vitro* dissolution rates, the effects of the content of poloxamer 188 (the ratios of icaritin to poloxamer 188 were 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:9, 1:11, 1:13, 1:15, 1:17, 1:19, 1:27 and 1:31), melting temperature (60, 70 and 80 °C) and cooling temperature (-20, 0 and 20 °C) on the dissolution rate of icaritin in the solid dispersions were investigated, and the *in vitro* dissolution rates of icaritin in its active pharmaceutical ingredient, physical mixture and solid dispersions were compared to confirm the formation of the solid dispersions. RESULTS: The dissolution rate of icaritin in the prepared solid dispersions increased to some extent as the proportion of the carrier increased. When the ratio of icaritin to the carrier was 1:17-1:27, the dissolution rate of icaritin at 120 min was above 90%. Where melting temperature and cooling temperature were respectively determined as 60 °C and 0 °C after comprehensive comparison, the dissolution rate of icaritin in the solid dispersions was 1.5 times as much as that in the physical mixture at 30 min. CONCLUSIONS: The prepared solid dispersion has a significantly higher dissolution rate of icaritin.

**KEYWORDS** Icaritin; Poloxamer 188; Solid dispersion; Preparation; Dissolution rate

剂较难去除需关注安全性。孙冬妮等<sup>[10]</sup>采用热熔超声法制备Cur-SLN,以EE为指标进行正交试验优选脂质、药脂比、磷脂和F68用量,所得Cur-SLN的EE为90.23%。本试验采用微乳法制备Cur-SLN过程简单,对设备要求低,以EE和DL为指标,正交试验优选硬脂酸、Cur、冷水相温度和热微乳保温温度,所得纳米粒平均粒径较小,EE为87.73%。DL和EE均为纳米粒的重要考察指标,DL是指对纳米粒整体而言药物含量的高低;而EE则是指投药后药物利用率的大小,特别是分散在液体介质中的纳米粒,可能其中游离的药物含量较大,这种情况下EE是一个更加重要的衡量指标。但一味追求高的EE,会消耗过多囊材,导致DL降低,造成服药量增加。因此,应同时选取两者为考察指标,以在提高EE的同时兼顾DL。

### 参考文献

- [1] 余美荣,蒋福升,丁志山.姜黄素的研究进展[J].中草药,2009,40(5):828.
- [2] 宋金春,邓容园,夏亚子,等.姜黄素固体脂质纳米粒制备工艺研究[J].中国药房,2009,20(18):1383.
- [3] 胥娜,钟文英,朱丹妮.固体脂质纳米粒在提高难溶性药

物生物利用度中的应用[J].中华中医药学刊,2007,25(8):1605.

- [4] 陆彬,张正全.用三元相图法研究药用微乳的形成条件[J].药学学报,2001,36(1):58.
- [5] 潘国梁,贾晓斌,魏惠华,等.药用微乳伪三元相图的几种制备方法比较研究[J].中国药房,2006,17(1):21.
- [6] 吴顺芹,李三鸣,郎轶咏,等.水包油型微乳形成因素的考察[J].沈阳药科大学学报,2005,22(2):96.
- [7] 毛世瑞,王燕芝,纪宏宇,等.微乳化技术制备固体脂质纳米粒[J].药学学报,2003,38(8):624.
- [8] Li R, Jiang S, Liu D, *et al.* A potential new therapeutic system for glaucoma: solid lipid nanoparticles containing methazolamide[J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(2):134.
- [9] 马艳,蒋学华,杨安东,等.薄膜-超声法制备姜黄素固体脂质纳米粒的工艺研究[J].中成药,2008,30(7):981.
- [10] 孙冬妮,吴焯,牛垒,等.姜黄素长循环固体脂质纳米粒的制备及其理化性质[J].中国药理学杂志,2011,9(6):105.

(收稿日期:2014-08-19 修回日期:2014-12-01)

(编辑:刘萍)

\*药师。研究方向:药剂学。E-mail:ling19840511@163.com