

表面疏水性可调控型载药聚合物-脂质纳米粒的制备与表征

孙 钲, 许 焕, 卫一丹, 张 欣, 毛世瑞*

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 纳米粒表面疏水性对药物递送有显著的影响。本研究旨在探究采用自组装法制备表面疏水性可调控型载药纳米粒的可行性。以帕比司他 (panobinostat, PNB) 为模型药物, Soluplus 为载体制备聚合物载药胶束, 使用 3 种单甘油酯, 即单油酸甘油酯 (glycerly monooleate, GMO)、亚油酸甘油酯 (glycerly linoleate, GML) 和亚麻酸甘油酯 (glycerly linolenate, GMLO) 对胶束进行表面改性, 得到聚合物-脂质纳米粒, 采用玫瑰红法和黏附素法表征改性后得到的纳米粒表面疏水性, 考察单甘油酯种类及用量对载药纳米粒的物理化学性质及疏水性的影响。结果表明, 单一 Soluplus 载药胶束的粒径 77.97 ± 0.78 nm、zeta 电位 0.44 ± 0.29 mV、包封率 $99.45\% \pm 1.47\%$ 、玫瑰红结合常数 (K) 值 0.008 ± 0.002 , 与黏附素亚粒子共孵育后粒径增幅 (I) 7.90 ± 1.41 nm, 经 GMO、GML 和 GMLO (用量为 Soluplus 的 1%) 改性后得到的聚合物-脂质纳米粒表面疏水性均显著增强, K 值分别为 0.055 ± 0.010 、 0.050 ± 0.011 和 0.058 ± 0.008 ; I 值分别为 17.37 ± 4.48 、 22.60 ± 2.10 和 25.13 ± 3.89 nm。但经 GMLO 改性后纳米粒的理化性质 (粒径 81.60 ± 4.52 nm、zeta 电位 0.77 ± 0.03 mV 和包封率 $99.59\% \pm 0.20\%$) 无显著变化。因此, 选择 GMLO 进一步考察其用量为 Soluplus 的 1%~3% 时对纳米粒的性质影响, 结果表明, GMLO 用量对纳米粒的粒径、zeta 电位、包封率及体外释放行为均无显著变化, 但粒子表面疏水性随 GMLO 用量增加呈线性增强。本研究表明, 自组装法可制备基于 Soluplus 和 GMLO 的聚合物-脂质纳米粒, 通过改变 GMLO 与 Soluplus 用量比可实现对表面疏水性的调控, 用于开展纳米粒表面亲疏水性对体系递送过程影响的基础规律探究。

关键词: 纳米粒; 聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物; 帕比司他; 表面疏水性; 黏附素

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)08-1509-06

Preparation and characterization of drug-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles with tunable surface hydrophobicity

SUN Zheng, XU Huan, WEI Yi-dan, ZHANG Xin, MAO Shi-rui*

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: The surface hydrophobicity of nanoparticles plays an important role in drug delivery process. The aim of this study was to verify the feasibility of using self-assembly method to prepare drug-loaded nanoparticles with tunable surface hydrophobicity. Here, Soluplus was selected as the polymeric carrier to prepare panobinostat (PNB) loaded micelles. Three different monoglycerides, glycerly monooleate (GMO), glycerly linoleate (GML) and glycerly linolenate (GMLO), were used to modify the surface of PNB-Soluplus micelles to prepare polymer-lipid hybrid nanoparticles (PLHNs). The effect of monoglyceride type and amount on the physico-chemical properties of PNB-loaded PLHNs was investigated, and the surface hydrophobicity of PLHNs was characterized by Rose Bengal (RB) binding method and mucin particle method. The results suggested that compared with the PNB-Soluplus micelles (particle size 77.97 ± 0.78 nm, zeta potential 0.44 ± 0.29 mV, entrapment efficiency $99.45\% \pm 1.47\%$, the RB binding constant (K) value 0.008 ± 0.002 , the increased particle size after mixing with mucin particles $7.90 \pm$

收稿日期: 2019-05-27; 修回日期: 2019-06-06.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31870987).

*通讯作者 Tel: 86-24-23986358, E-mail: maoshirui@syphu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0417

1.41 nm), surface hydrophobicity of the PLHNs increased significantly when modified by GMO, GML, GMLO, with K values of 0.055 ± 0.010 , 0.050 ± 0.011 and 0.058 ± 0.008 , respectively. The increased particle sizes after mixing with mucin particles were 17.37 ± 4.48 nm, 22.60 ± 2.10 nm and 25.13 ± 3.89 nm, respectively. Among them, the physico-chemical properties of the GMLO modified PNB-loaded PLHNs (particle size 81.60 ± 4.52 nm, zeta potential 0.77 ± 0.03 mV, entrapment efficiency $99.59\% \pm 0.20\%$) kept constant, thus GMLO was selected to further investigate the effect of GMLO mass ratio (1%–3%) to Soluplus on the properties of the nanoparticles. While no statistical significant difference in particle size, zeta potential, entrapment efficiency or *in vitro* release behavior was found when GMLO ratio increased, the surface lipophilicity of the PLHNs, as characterized by K values and the increased particle sizes after mixing with mucin particles, increased almost linearly with the increase of GMLO amount. In conclusion, we demonstrated that drug-loaded PLHNs based on Soluplus and GMLO can be prepared by self-assembly method, and the surface hydrophobicity was tunable by modifying the mass ratio of GMLO to Soluplus. This approach could be used for related basic science research aiming to elucidate the effect of surface hydrophobicity on *in vivo* behavior of drug-loaded system.

Key words: nanoparticle; polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer; panobinostat; surface hydrophobicity; mucins

纳米递药系统和传统制剂相比具有明显的优势, 纳米结构的尺寸效应颠覆性地改变了药物的体内递送方式, 在靶向治疗、缓控释给药、克服递送障碍及降低药物不良反应等方面表现出良好的应用前景^[1]。纳米粒优异的生物效应来源于纳米粒的物理化学性质, 包括形状、粒径、表面电荷、亲疏水性及内部结构等, 如纳米粒粒径可以影响巨噬细胞对颗粒的摄取行为^[2], 正电荷纳米载体通过静电作用可增强与细胞的结合能力^[3]。其中, 纳米粒表面亲疏水性对递药体系的体内行为影响更大。对黏膜给药而言, 黏液中含有的多种疏水性成分可以与制剂表面的疏水性基团结合, 使纳米粒表现出黏膜黏附性^[4]; 疏水性的表面使纳米粒更易被机体淋巴细胞捕获, 实现在淋巴结中的富集^[5]; 此外, 两亲性纳米粒表面的亲疏水性变化还能够改变颗粒与细胞膜及细胞器膜间的相互作用, 对颗粒的细胞摄取及胞内分布产生重要影响^[6]。因此, 对纳米粒表面亲疏水性影响体内递送过程的基础规律的探究对于新型递药系统的开发和设计具有重大指导意义。然而, 目前调节纳米粒表面亲疏水性常采用的化学合成法极难实现对制剂表面亲疏水性的单一调控, 新接枝的嵌段材料在改变纳米粒亲疏水性的同时可能引起其他性质如电荷分布、粒径大小等发生变化, 难以准确阐明亲疏水性的作用规律^[7], 而且合成过程中还存在操作复杂和难以控制的缺陷。有文献^[8]报道指出使用单油酸甘油酯和壳聚糖经探头超声制备装载肝素的聚合物-脂质纳米粒, 与肝素-壳聚糖纳米粒相比颗粒表面的疏水性显著提高, 表明该递送系统在调节纳米粒表面疏水性方面具有一定潜力。

聚合物-脂质纳米粒是一种通过物理自组装方法制备, 同时包含聚合物和脂质材料的新型纳米递药系

统^[9]。常用的聚合物材料包括壳聚糖、聚乳酸羟基乙酸共聚物 (PLGA) 和 Soluplus 等, 常用的脂质材料包括磷脂、脂肪酸类及甘油酯类, 选择合适的聚合物及脂质材料可以结合聚合物纳米粒和脂质纳米粒各自的优势^[10]。Soluplus 是由聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇三嵌段共聚物组成的非离子型表面活性剂, 临界胶束浓度为 7.6×10^{-3} mg·mL⁻¹, 具有良好的抑晶和增溶效果^[11]。对脂质材料而言, 碳链在 12~22 之间的单甘油酯常用于对大分子材料进行疏水性修饰^[12]。

帕比司他 (panobinostat, PNB) 是一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂, 能够治疗多发性骨髓瘤、白血病及艾滋病等多种免疫系统疾病。作为一种 BCS II 类药物, PNB 溶解度仅为 8.34×10^{-4} mg·mL⁻¹, 但溶解度具有 pH 值依赖性, 在酸性条件 (pH<2.0) 下具有较高溶解度, 随 pH 值升高溶解度迅速下降。

本研究以 PNB 为模型药物, Soluplus 为聚合物载体制备载药胶束, 以不同种类的单甘油酯, 即单油酸甘油酯 (glycerly monooleate, GMO)、亚油酸甘油酯 (glycerly linoleate, GML) 和亚麻酸甘油酯 (glycerly linolenate, GMLO) 对单一 Soluplus 载药胶束进行疏水性修饰得到聚合物-脂质纳米粒, 考察了甘油酯种类和用量对载药胶束基本性质的影响, 探究采用自组装法制备表面疏水性可调控型聚合物-脂质载药纳米粒的可行性。

材料与方法

材料 PNB (批号: J0510A, 大连美仑生物技术有限公司); Soluplus (德国巴斯夫公司); GMO、GML、GMLO (丹东科海食品科技有限公司); 乙腈为色谱纯,

其他试剂为分析纯。

主要仪器 1100 高效液相色谱仪 (安捷伦科技有限公司); Nano ZS90 型激光粒度仪 (英国 Malvern 公司)。

载药聚合物-脂质纳米粒的制备 精密称取 PNB 10 mg 和 Soluplus 100 mg, 用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液 6 mL 溶解, $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液调节 pH 值至 6.0, 记录溶液体积; 精密称取一定量脂质材料, 用乙醇溶解, 得到不同质量浓度 ($100 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的脂质乙醇溶液; 吸取 $10 \mu\text{L}$ 加至上述溶液中, 搅拌至乙醇挥干, 过 $0.8 \mu\text{m}$ 滤膜除去游离药物。单一 Soluplus 载药胶束的制备过程中不加脂质。

载药聚合物-脂质纳米粒粒径及电位的测定 取样品溶液 1 mL, 使用马尔文纳米粒度仪 Nano ZS90 以动态光散射法测定粒子粒径分布和 zeta 电位, 测定温度均为 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

载药聚合物-脂质纳米粒包封率和载药量的测定 采用高效液相色谱 (HPLC) 法测定 PNB 浓度, 色谱条件: C18 色谱柱 (Purospher® STAR, $5 \mu\text{m}$), 流动相为 $0.2\% \text{ H}_3\text{PO}_3$ 溶液-乙腈 ($77:23, v/v$), 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量 $10 \mu\text{L}$, 检测波长 283 nm , 柱温 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 。在 $5.05 \sim 80.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内具有良好线性 ($A = 44.664 C - 18.752$, $r = 1, n = 5$), 低、中、高 ($5.05, 50.5, 80.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 3 种质量浓度的日内精密度 RSD 小于 2.0%, 方法回收率在 $98\% \sim 102\%$, 均符合体外分析方法学要求。精密吸取样品溶液 $200 \mu\text{L}$, 用甲醇稀释 20 倍, 涡旋 10 min 后高速离心 ($10\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 3 min), 取上清液按上述 HPLC 法测定药物浓度, 按公式 (1) 和 (2) 分别计算包封率 (entrapment efficiency, EE) 和载药量 (drug loading, DL):

$$EE = \frac{W_1}{W_2} \times 100\% \quad (1)$$

$$DL = \frac{W_1}{W_1 + W} \times 100\% \quad (2)$$

其中, W_1 、 W_2 、 W 分别表示样品溶液中 PNB 质量、加入 PNB 总质量及载体材料质量。

载药聚合物-脂质纳米粒表面疏水性评价 采用玫瑰红结合法^[13]考察纳米粒表面疏水性, 吸取不同体积 ($0.1 \sim 0.6 \text{ mL}$) 样品溶液与对应两倍体积的 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 玫瑰红溶液于室温下孵育 2 h, 高速离心 ($14\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 30 min) 后取上清液, 用紫外可见分光光度计 ($\lambda_{\text{max}} = 548 \text{ nm}$) 检测上清液中玫瑰红含量, 与纳米粒结合的玫瑰红含量等于总量减去上清液的含量, 采用 Scatchard-plot 公式 (3) 计算结合常数:

$$r/a = KN - Kr \quad (3)$$

其中, r 为与纳米粒结合的玫瑰红浓度, a 为平衡

时玫瑰红浓度, K 为结合常数, N 为最大玫瑰红结合量。

载药聚合物-脂质纳米粒黏附性考察 采用黏附素法^[14]评价纳米粒的黏附性, 配制含 1% 黏附素 II 粗品的 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris 缓冲液 (pH 6.8), 室温下搅拌 10 h 后于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中孵化过夜得到黏附素分散液, 对分散液探头超声 10 min (200 W , 超声 3 s, 停 3 s), 制备粒径范围为 $200 \pm 20 \text{ nm}$ 的亚粒子, 低速离心 ($4\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 20 min) 后取上清液备用。取样品溶液 0.6 mL 与亚粒子溶液 1 mL , 于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 孵育 2 h, 测定孵育后混合物粒径。与亚粒子相比, 混合物粒径增幅越大, 表明纳米粒的黏膜黏附性越强。

载药聚合物-脂质纳米粒形态学研究 将样品溶液稀释 100 倍后吸取 $10 \mu\text{L}$ 滴至镀碳支持膜铜网上, 挥干后用醋酸双氧铀染液染色 90 s , 干燥 3 h 后用透射电镜观察纳米粒形态。

载药聚合物-脂质纳米粒的体外释放实验 取样品溶液 2 mL , 分别置于 2.0 kDa 孔径的透析袋中, 两端扎紧后放入 100 mL 离心管中, 加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (含 1% Tween 80) 50 mL 作为释放介质。将离心管置于恒温气浴振荡器中, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $80 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 振荡释放。分别于 $0.167, 0.333, 0.5, 1, 2, 4$ 和 8 h 各吸取 1 mL 透析外液并及时补充等体积新鲜释放介质。用 HPLC 法测定释放液中药物浓度, 绘制累积释放曲线 (采用 f_2 因子法比较不同体系间释放行为的相似性)。

统计学分析 采用 Excel (Microsoft office 2010) 进行统计学分析, 计量数据用均值 \pm 标准差表示, 组间均数差异采用单因素方差分析进行检验, 显著水平为 $P < 0.05$ 。

结果与讨论

1 单甘油酯种类的影响

固定载药量为 10% , 依据 PNB 溶解度具有 pH 值依赖性的特点, 采用 pH 值调节法制备了单一 Soluplus 载药胶束 (粒径为 $77.97 \pm 0.78 \text{ nm}$, zeta 电位为 $0.44 \pm 0.29 \text{ mV}$, 包封率为 $99.45\% \pm 1.47\%$)。固定甘油酯用量为 Soluplus 的 1% , 考察了单甘油酯种类对载药胶束理化性质的影响, 采用玫瑰红法研究了单甘油酯种类对载药胶束表面亲疏水性的影响 (表 1)。采用黏附素法考察了单甘油酯种类对黏附性的影响 (图 1)。玫瑰红是一种疏水性染料, 可以与纳米粒表面的疏水性基团发生疏水性作用结合到纳米粒表面, K 值越大说明结合越紧密, 即粒子表面疏水性越强^[15]。黏附素是从猪胃黏液中提纯得到的非均质多糖蛋白, 含有多种疏水性组分, 可与其他疏水材料相互结合, 材料疏水性越强结合力也越强, 黏附素亚粒子与具有疏水性表面的纳

Table 1 Effect of lipid type on the characteristics and surface hydrophobicity of panobinostat-Soluplus micelles. PDI: Polydispersity index; EE: Entrapment efficiency; DL: Drug loading; K : Rose Bengal binding constant value; S: Soluplus; GMO: Glycerly monooleate; GML: Glycerly linolenate; GMLO: Glycerly linolenate. $n = 3, \bar{x} \pm s. *P < 0.05$ vs S

Carrier material	Size /nm	PDI	Zeta /mV	EE /%	DL /%	K
S	77.97 ± 0.78	0.050 ± 0.036	0.44 ± 0.29	99.45 ± 1.47	9.05 ± 0.12	0.008 ± 0.002
S+GMO	86.89 ± 2.76*	0.242 ± 0.016	0.64 ± 0.75	97.17 ± 1.98	8.78 ± 0.16	0.055 ± 0.010*
S+GML	89.21 ± 4.80*	0.268 ± 0.036	1.02 ± 0.42	93.54 ± 4.70*	8.48 ± 0.39	0.050 ± 0.011*
S+GMLO	81.60 ± 4.52	0.198 ± 0.026	0.77 ± 0.03	99.59 ± 0.20	8.98 ± 0.02	0.058 ± 0.008*

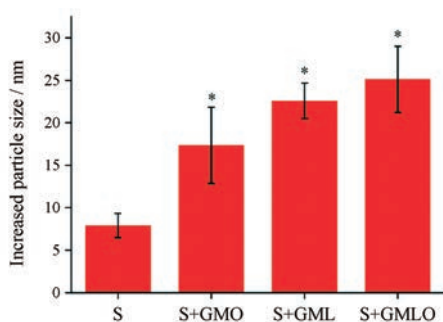


Figure 1 The increased particle size of mucin particles upon mixing with panobinostat-Soluplus micelles modified by different monoglycerides. $n = 3, \bar{x} \pm s. *P < 0.05$ vs S

米粒孵育后发生疏水性聚集引起混合粒子粒径增长,增幅越大说明纳米粒疏水性越强。

与单一 Soluplus 载药胶束相比,经 GMO 改性得到的聚合物-脂质纳米粒的表面疏水性显著增强 ($P < 0.05$), 粒径略有增大 ($P < 0.05$), zeta 电位和包封率无明显改变; 经 GML 改性后疏水性显著增强 ($P < 0.05$), 粒径略有增大 ($P < 0.05$), zeta 电位无明显改变, 包封率下降 ($P < 0.05$); 经 GMLO 改性后疏水性显著增强 ($P < 0.05$), 粒径、zeta 电位及包封率均无明显改变。不同种类单甘油酯对应的 K 值无统计学差异 ($P > 0.05$), 说明甘油酯种类对聚合物-脂质纳米粒表面疏水性影响不大。

与黏附素亚粒子共同孵育后,与单一 Soluplus 载药胶束相比,经单甘油酯改性后得到的聚合物-脂质纳米粒的粒径显著增加 ($P < 0.05$), 说明此时纳米粒表面疏水性显著增强; 不同种类甘油酯改性后纳米粒的粒径增幅没有统计学差异 ($P > 0.05$), 说明单甘油酯种类对纳米粒表面疏水性影响不大, 该结果与玫瑰红法一致。

Table 2 Effect of the mass ratio of GMLO to Soluplus on the characteristics of panobinostat-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles. $n = 3, \bar{x} \pm s$

Mass ratio of GMLO to S	Size /nm	PDI	Zeta /mV	EE /%	DL /%
0	77.97 ± 0.78	0.050 ± 0.036	0.44 ± 0.29	99.45 ± 1.47	9.05 ± 0.12
1%	81.60 ± 4.52	0.198 ± 0.026	0.77 ± 0.03	99.59 ± 0.20	8.98 ± 0.02
2%	79.91 ± 4.49	0.207 ± 0.022	1.19 ± 0.21	99.92 ± 0.54	9.04 ± 0.04
3%	80.65 ± 7.17	0.216 ± 0.061	0.77 ± 0.31	100.20 ± 2.96	9.07 ± 0.24

经 GMLO 表面改性后得到的聚合物-脂质纳米粒与单一 Soluplus 载药胶束相比,其粒径、zeta 电位及包封率无显著改变,同时纳米粒表面疏水性显著增强。因此,固定甘油酯种类为 GMLO, 考察 GMLO 用量对载药胶束性质的影响。

2 GMLO 用量的影响

在上述研究基础上,考察了 GMLO 用量分别为 Soluplus 的 1%、2% 和 3% 对单一 Soluplus 载药胶束理化性质的影响 (表 2)。结果显示,在所考察的范围内,随着 GMLO 用量增大,纳米粒的理化性质均无明显改变。

采用玫瑰红法考察了 GMLO 用量对载药胶束表面疏水性的影响 (图 2), 结果显示,随着 GMLO 用量增大,聚合物-脂质纳米粒表面疏水性不断增强。纳米粒 K 值随 GMLO 占 Soluplus 用量百分比 (m) 增大呈近线性增长趋势 ($K = 5.9364m + 0.0004, r = 0.984$)。

采用黏附素法考察了 GMLO 用量对载药胶束黏附性的影响 (图 3), 结果显示,与黏附素亚粒子共同孵

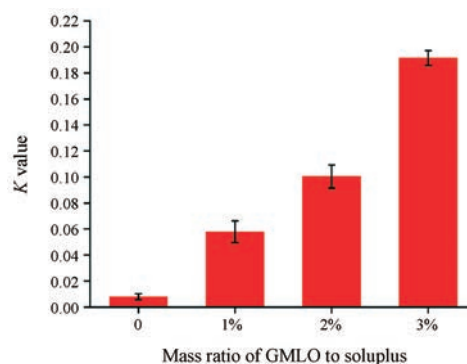


Figure 2 Effect of the mass ratio of GMLO to Soluplus on the K value of panobinostat-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles. $n = 3, \bar{x} \pm s$

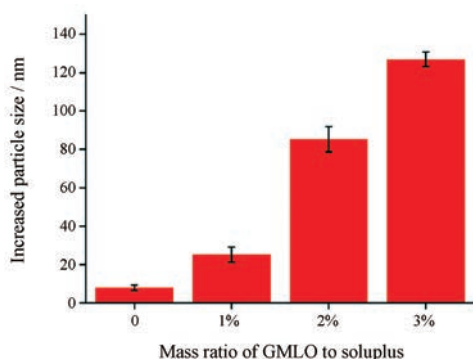


Figure 3 Effect of the mass ratio of GMLO to Soluplus on the increased size of mucin particles upon mixing with panobinostat-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

育后, 随着 GMLO 用量增加, 混合物粒径增幅不断加大, 说明随 GMLO 用量增加, 聚合物-脂质纳米粒的表面疏水性增强。粒径增幅 (I) 随 GMLO 占 Soluplus 用量 m 增大呈近线性增长 ($I = 5.091.7 m - 22.7$, $r = 0.995$), 该结果与玫瑰红法一致。出现此现象的原因是加入的 GMLO 部分分布在聚合物外层, 部分进入聚合物内核。分布在外层的 GMLO 形成脂质外壳, 引起纳米粒表面疏水性增强, 同时分布在外层和进入内核的脂质比接近恒定常数, 表现为纳米粒表面疏水性与 GMLO 用量呈近线性相关。

采用透射电镜观察了载药聚合物-脂质纳米粒形貌, 验证了经 GMLO 改性后纳米粒的核-壳结构, 不同 GMLO 用量改性的载药聚合物-脂质纳米粒形貌 (图4)。不同纳米粒的粒径相似, 与马尔文测量结果相符。与单一 Soluplus 载药胶束的球形结构相比, 加入 GMLO 改性得到的聚合物-脂质纳米粒形状变为类球形, 同时出

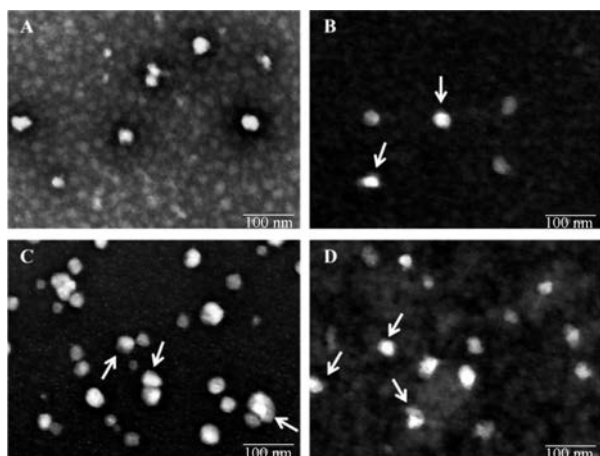


Figure 4 Transmission electron microscope (TEM) image of panobinostat-Soluplus micelles (A), panobinostat-Soluplus micelles modified by GMLO 1% (B), 2% (C), 3% (D). The lipid shell was indicated by arrows (scale bar = 100 nm)

现清晰的核-壳结构。证实了经 GMLO 改性后体系由单一 Soluplus 载药胶束变为聚合物材料构成载药内核、脂质材料构成外壳的聚合物-脂质纳米粒结构, 增大 GMLO 用量引起外壳中脂质增多, 表现为纳米粒疏水性增强 (结构示意图见图5)。

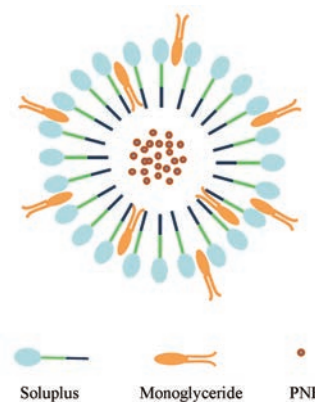


Figure 5 Illustration structure of panobinostat (PNB)-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles

GMLO 的加入对 Soluplus 载药胶束进行表面疏水性修饰的同时, 是否会对药物释放产生影响? 因此, 进一步考察了 GMLO 用量对载药胶束体外释放行为的影响。药物累积释放曲线见图6, f_2 因子法计算结果表明, 不同 GMLO 用量的给药体系的释放行为均高度相似。单一 Soluplus 载药胶束与经 GMLO (用量为 Soluplus 的 1%、2%、3%) 改性后得到的载药聚合物-脂质纳米粒 f_2 相似因子分别为 65.47、90.96 和 71.03; 用量为 1% 与 2% 和 3% 的 f_2 相似因子分别为 69.38 和 74.33; 用量为 2% 与 3% 的 f_2 相似因子为 77.22。所有 f_2 相似因子均大于 50, 说明在考察范围内 GMLO 用量对药物的释放行为无影响。

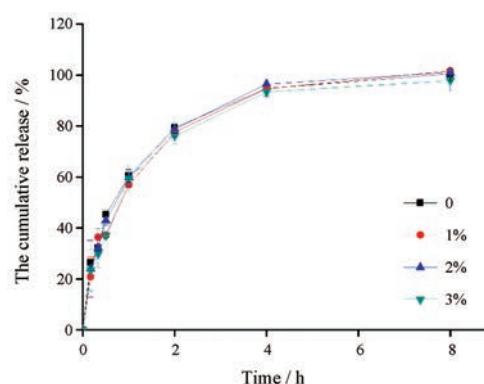


Figure 6 Effect of the mass ratio of GMLO to Soluplus on the cumulative release of panobinostat from drug-loaded nanoparticles in 1% Tween 80 PBS (pH 6.8). PBS: Phosphate buffer saline. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$

结论

本研究采用自组装法成功制备了基于 Soluplus 和 GMLO 的表面疏水性可调控型载药聚合物-脂质纳米粒, 通过改变 GMLO 用量即可实现对纳米粒表面疏水性的单一调控。与化学合成法相比, 本研究所用方法操作更加简便, 制备的纳米粒表面亲疏水性易于控制, 而且不会引起载药体系粒径、zeta 电位、包封率及体外释放行为的明显改变, 可用于纳米粒表面亲疏水性对递药系统体内的递送过程影响的基础规律探究。

References

- [1] Wu L, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63: 456-469.
- [2] Fang C, Shi B, Hong MH, et al. Influence of particle size and MePEG molecular weight on *in vitro* macrophage uptake and *in vivo* long circulating of stealth nanoparticles in rats [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2006, 41: 305-312.
- [3] Semple SC, Akin A, Chen JX, et al. Rational design of cationic lipids for siRNA delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28: 172-176.
- [4] Sonia TA, Rekha MR, Sharma CP. Bioadhesive hydrophobic chitosan microparticles for oral delivery of insulin: *in vitro* characterization and *in vivo* uptake studies [J]. *J Appl Polym Sci*, 2010, 119: 2902-2910.
- [5] Nishioka Y, Yoshino H. Lymphatic targeting with nanoparticle system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 55-64.
- [6] Cong HS. Structure Modification and Gene Delivery Efficiency of Amphiphilic Polymer Nanoparticles Based on Poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) (基于聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的两亲性聚合物纳米粒的结构修饰与基因递送功效的研究) [D]. Tianjin: Tianjin University, 2015.
- [7] Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nose-to-brain delivery: investigation of the transport of nanoparticles with different surface characteristics and sizes in excised porcine olfactory epithelium [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12: 2755-2766.
- [8] Dong W, Wang X, Liu C, et al. Chitosan based polymer-lipid hybrid nanoparticles for oral delivery of enoxaparin [J]. *Int J Pharm*, 2018, 547: 499-505.
- [9] Raemdonck K, Braeckmans K, Demeester J, et al. Merging the best of both worlds: hybrid lipid-enveloped matrix nanocomposites in drug delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 45: 444-472.
- [10] Date T, Nimbalkar V, Kamat J, et al. Lipid-polymer hybrid nanocarriers for delivering cancer therapeutics [J]. *J Control Release*, 2018, 271: 60-73.
- [11] Alam MA, Ali R, Al-Jenoobi FI, et al. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9: 1419-1440.
- [12] Tian Y, Shi C, Zhang X, et al. Nanomicelle based peroral delivery system for enhanced absorption and sustained release of 10-hydrocamptothecin [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11: 262-273.
- [13] Liu C, Kou Y, Zhang X, et al. Enhanced oral insulin delivery via surface hydrophilic modification of chitosan copolymer based self-assembly polyelectrolyte nanocomplex [J]. *Int J Pharm*, 2018, 554: 36-47.
- [14] Wang L, Li L, Sun Y, et al. Exploration of hydrophobic modification degree of chitosan-based nanocomplexes on the oral delivery of enoxaparin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50: 263-271.
- [15] Doktorovova S, Shegokar R, Martins-Lopes P, et al. Modified Rose Bengal assay for surface hydrophobicity evaluation of cationic solid lipid nanoparticles (cSLN) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45: 606-612.