

文章编号: (2011)06-0105-08

姜黄素长循环固体脂质纳米粒的制备及其理化性质

孙冬妮, 吴 焱, 牛 垒, 晋运环, 陈大为

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备姜黄素(curcumin, Cur.)长循环固体脂质纳米粒(long-circulating solid lipid nanoparticles, Cur-LSLN)并考察其理化性质。**方法** 以姜黄素为模型药物、单硬脂酸甘油酯为载体材料,采用热熔超声法制备Cur-LSLN,以包封率为评价指标,在单因素考察的基础上,进行正交实验筛选最优处方,测定其粒径、Zeta电位和药物包封率,以透射电镜观察姜黄素长循环固体脂质纳米粒形态,进行Cur-LSLN的体外释放试验。**结果** 制备的Cur-LSLN为均一球形及类球形,平均粒径为105.1 nm, zeta电位为-27.03 mv,包封率为(90.23±2.13)%。体外释放结果表明,姜黄素普通固体脂质纳米粒(Cur-SLN)和姜黄素长循环固体脂质纳米粒(Cur-LSLN)在4 h内释药较快,二者释放无太大差别,其后Cur-SLN的释放趋于平缓,在24 h基本释放完全,而Cur-LSLN 48 h才达到完全释放,表现了更好的缓释效果。**结论** 热熔超声法制备的Cur-LSLN平均粒径和包封率较为理想,与自制普通Cur-SLN相比,能使药物缓慢释放,长循环固体脂质纳米粒相对普通固体脂质纳米粒表现了更佳的抗癌药物的缓释载体潜能。

关键词: 姜黄素;长循环固体脂质纳米粒;热熔超声法;理化性质

中图分类号: R94

文献标志码: A

姜黄素(curcumin, Cur.)是从姜科植物姜黄(*Curcuma longa* L.)中提取的一种酚类化合物,是中药姜黄的主要活性成分。众多研究表明^[1-2],具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、降血脂等广泛的药理作用,而且毒性很低,具有良好的临床应用潜力,但由于姜黄素难溶于水,在体外容易被氧化,体内存在利用度低的缺陷,而限制了姜黄素的推广使用。本文作者研制了Cur-LSLN,首先将姜黄素包裹在固体脂质材料中,降低了姜黄素与水分散相及外界环境的接触,提高了姜黄素的稳定性,并尝试在纳米粒外部连接PEG长链,使之能更持久地延长药物在血液循环中的滞留时间,避免网状内皮系统的吞噬^[3-4],以获得更充足的时间到达靶向部位,达到提高药效及生物利用度的目的。本文作者建立了葡聚糖凝胶微型柱离心法分离游离和包封的姜黄素,并采用紫外分光光度法来测定Cur-SLN和Cur-LSLN的包封率和载药量。本实验中,作者选用热熔超声法制备Cur-SLN,以粒径和包封率为指标,采用正交设计优化了处方,并在此基础上加入不同比例的长循环材料,以包封率为指标对Cur-LSLN处方进行了优化,确定了Cur-LSLN的最优处方,测定其粒径、Zeta电位和药物包封率,以透射电镜观察Cur-LSLN形态,进行Cur-LSLN的体外释放试验,与自制的Cur-SLN相比,可缓慢释放药物,为开发姜黄素新型给药系统提供试验依据。

1 仪器与材料

FA-1104型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司),DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市英峪华仪器厂),DL-180型超声波清洗机(浙江省象山县石浦海天电子仪器厂),TGL-16G型台式离心机(上海安亭科学仪器厂),UV-9100型紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器厂),Spectrum-754PC型紫外扫描仪(上海光谱仪器有限公司),JY92-2D型超声波细胞粉碎机(宁波新芝科器研究所),NicompTM380粒径测定仪(美国Submicron Particle Sizing Systems公司),JEM-1200EX型透射电镜(日本JEOL公司),ZRD6-B型溶出仪(上海黄海药检仪器厂)。

姜黄素(药用,HPLC色谱纯度质量分数>98%,西安旭煌生物技术有限公司),注射用大豆卵磷

收稿日期: 2011-05-05

作者简介:孙冬妮(1973-),女(满族),辽宁鞍山人,硕士研究生,E-mail sundongnini@163.com;陈大为(1959-),男(汉族),辽宁海城人,教授,博士生导师,主要从事靶向新剂型的设计与评价,Tel.024-23986306,E-mail chendawei@syphu.edu.cn。

脂(药用,注射用高含磷脂酰胆碱(PC)大豆磷脂质量分数 >95%,上海泰伟药业),单硬脂酸甘油酯(glycery monostearate,天津市博迪化工有限公司天津市博迪化工有限公司),PEG2000-DSPE(日本油脂株式会社),泊洛沙姆188(Fluronic F268,德国BASF公司),葡聚糖凝胶(Sephadex G-50,华美生物工程公司),透析袋(截留分子质量为12 000~14 000 u,沈阳天美生物科技有限公司),其余试剂(分析纯,市售)。

2 方法与结果

2.1 姜黄素长循环固体脂质纳米粒的制备

应用热熔超声法制备姜黄素长循环固体脂质纳米粒。称取处方量大豆卵磷脂、PEG2000-DSPE及Pluronic F-68置于10 mL注射用水中,超声混合均匀,形成水相;称取处方量单硬脂酸甘油酯,加热到(75±2)℃使熔,将精密称取的处方量姜黄素分散到磁力搅拌下的熔融的单硬脂酸甘油酯中,混合均匀构成油相。在2 000 r·min⁻¹磁力搅拌下,将加热到相同的温度的水相以10 mL·min⁻¹左右速度滴加入温度相同油相中。避光恒温搅拌5 min,制得初乳。趁热将初乳置于超声波细胞粉碎机中超声5 min(超声功率:400 W,超声时间:1 s,间歇时间:1 s),冰水浴冷却固化,0.22 μm微孔滤膜滤过,加蒸馏水补充体积至10 mL即得。

2.2 姜黄素长循环固体脂质纳米粒的包封率测定

参考有关文献[5],本文作者选择葡聚糖凝胶微型柱离心法分离游离和包封的姜黄素。紫外扫描图谱结果显示姜黄素在421 nm处有最大吸收,而其他辅料在此波长无吸收,所以本实验中,作者采用紫外分光光度法来测定Cur-SLN和Cur-LSLN的包封率和载药量。精密称取一定量载药Cur-SLN或Cur-LSLN分散液上柱,用无水乙醇超声破乳并稀释至一定浓度,421 nm处测定其紫外吸光度,依据标准曲线方程 $A=0.2404\rho-0.0976(R^2=0.9998, \rho=1.545\sim3.605\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 计算Cur-SLN或Cur-LSLN中的药物含量和载药量。根据以下公式计算包封率(entrapment efficiency, EE)和载药量(loading content, LC):

$$EE/\% = m_{\text{包}}/m_{\text{总}} \times 100\%$$

$m_{\text{包}}$: 包入固体脂质纳米粒中姜黄素的量; $m_{\text{总}}$: 制剂中姜黄素的总量。

$$LC = m_{\text{包}} / (m_{\text{总}} + m_{\text{载}}) \times 100\%$$

$m_{\text{包}}$: 包入固体脂质纳米粒中姜黄素的量; $m_{\text{总}}$: 制剂中姜黄素的总量; $m_{\text{载}}$: 为载体材料质量。

2.3 姜黄素长循环固体脂质纳米粒的处方优化

2.3.1 姜黄素普通固体脂质纳米粒的处方优化

通过单因素实验考察了工艺因素和处方因素对Cur-SLN粒径、包封率和短期稳定性的影响,单因素实验结果:确定搅拌速度为2000 r·min⁻¹、时间为水相滴加完毕后,继续搅拌5 min、超声功率为400 W、超声时间为超声1 s,间歇1 s,超声时间5 min;总脂质用量为25 g·L⁻¹左右、豆磷脂用量为20 g·L⁻¹左右、泊洛沙姆188用量为15 g·L⁻¹左右,药物和脂质质量比为1:40左右进行正交处方筛选。在单因素实验基础上,选取4个对姜黄素固体脂质纳米粒粒径、包封率和稳定性影响较大的因素,即脂质用量(A)、药脂质量比(B)、磷脂用量(C)、Pluronic F-68用量(D)的量为因素,每个因素选3个水平,以粒径、包封率为筛选指标,用L₉(3⁴)正交设计表进行处方筛选,结果见表1-3。

Table 1 Factors and levels of orthogonal design

| Levels | Factors | | | |
|--------|--|----------------------------------|----------|--|
| | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> |
| | $\rho_{\text{lipid}} / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ | $m(\text{drug}):m(\text{lipid})$ | ρ | $\rho(\text{P188}) / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ |
| 1 | 20 | 1:50 | 18 | 12 |
| 2 | 25 | 1:40 | 21 | 15 |
| 3 | 30 | 1:30 | 24 | 18 |

Table 2 The results of the orthogonal design on particle size

| No. | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> | <i>d/nm</i> |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 119.8 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 102.1 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 98.9 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 136.2 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 145.3 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 151.2 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 194.1 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 75.3 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 155.5 |
| <i>I_j</i> | 106.9 | 150.0 | 115.4 | 140.2 | |
| <i>II_j</i> | 144.2 | 107.6 | 131.3 | 149.1 | |
| <i>III_j</i> | 141.6 | 135.2 | 146.1 | 103.5 | |
| <i>R_j</i> | 37.3 | 42.4 | 30.7 | 45.6 | |

Table 3 The results of the orthogonal design on EE(%)

| No. | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> | <i>EE/%</i> |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 91.00 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 93.89 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 87.68 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 94.56 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 93.49 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 91.69 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 93.54 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 92.77 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 91.53 |
| <i>I_j</i> | 90.9 | 93.0 | 91.8 | 92.0 | |
| <i>II_j</i> | 93.3 | 93.4 | 93.3 | 93.0 | |
| <i>III_j</i> | 92.7 | 90.3 | 91.6 | 91.7 | |
| <i>R_j</i> | 2.4 | 3.1 | 1.7 | 1.3 | |

对正交实验表进行极差分析可知, 对于粒径来说, 各因素影响的主次顺序是 $D>B>A>C$, 由此得出各因素的最优化组合为 $D_3B_2A_1C_1$ 。对于包封率来说, 各因素影响的主次顺序是 $B>A>C>D$, 由此得出各因素的最优化组合为 $B_2A_2C_2D_2$ 。通过分析发现, 处方对包封率的影响不是很大(基本在90%以上), 在不能兼顾包封率和粒径的情况下, 考虑到本实验的具体情况, 选择粒径为优化指标, 因

此确定最佳处方应为 $D_3B_2A_1C_1$ 。即脂质用量为 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $m(\text{药}):m(\text{脂})=1:40$, 磷脂用量为 $18 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, Pluronic F-68用量为 $18 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3.2 姜黄素长循环固体脂质纳米粒的处方优化

PEG2000-DSPE 用量对包封率的影响: 在姜黄素固体脂质纳米粒最优处方的基础上, 选用 PEG 相对分子质量为 2000 的 PEG2000-DSPE, PEG2000-DSPE 用量分别为磷脂的 3%、4%、5%、6%、7% (x), 应用热熔超声法制备姜黄素长循环固体脂质纳米粒。所得姜黄素长循环固体脂质纳米粒的包封率结果见表 4。

Table 4 Effect of molar ratio of SPC to PEG2000-DSPE on encapsulation efficiency

| x (PEG2000-DSPE)/% | EE/% |
|----------------------|-------|
| 3 | 87.95 |
| 4 | 88.41 |
| 5 | 90.03 |
| 6 | 82.57 |
| 7 | 77.29 |

实验结果表明, 在实验范围内, PEG2000-dspe 的用量为磷脂的 5%时, Cur-LSLN 的包封率最大。

姜黄素长循环固体脂质纳米粒正交设计优化处方: 单因素考察结果表明, 选取 4 个对姜黄素长循环固体脂质纳米粒粒径、包封率和稳定性影响较大的因素, 即药脂比(A)、磷脂质量(B)、脂质的质量(C)和 PG2000-DSPE 的质量(D)为因素, 每个因素选 3 个水平, 分别以包封率为筛选指标, 采用正交设计 $[L_9(4^3)]$ 对处方进行优化, 实验结果见表 5、6。

Table 5 Factors and levels for orthogonal test

| Levels | Factors | | | |
|--------|----------------------------------|---|--|-------------------|
| | A | B | C | D |
| | $m(\text{drug}):m(\text{lipid})$ | $\rho_{\text{phospholipid}}/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ | $\rho_{\text{lipid}}/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ | PG2000-DSPE(mol%) |
| 1 | 1:50 | 18 | 20 | 4 |
| 2 | 1:40 | 21 | 25 | 5 |
| 3 | 1:33 | 24 | 30 | 6 |

Table 6 The results of the orthogonal design on EE(%)

| | A | B | C | D | EE/% |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 78.27 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 82.05 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 79.09 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 85.91 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 83.92 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 89.97 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 78.50 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 74.36 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 72.89 |
| I j | 79.80 | 80.89 | 80.87 | 78.36 | |
| II j | 86.60 | 80.11 | 80.28 | 83.51 | |
| III j | 75.25 | 80.65 | 80.50 | 79.79 | |
| R j | 11.35 | 0.78 | 0.58 | 5.15 | |

对正交实验表进行极差分析可知, 对于包封率来说, 各因素影响的主次顺序是 $A>D>B>C$, 说明

药脂比、PG2000-DSPE的用量、磷脂用量及脂质用量对包封率的影响依次减弱, 由此得出各因素的最优化组合为 $A_2D_2B_1C_1$ 。即: 脂质用量为 $20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, $m(\text{药}):m(\text{脂})=1:40$, 磷脂用量为 $1.8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, PEG2000-DSPE用量为磷脂的5%、Pluronic F-68用量为 $18\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、注射用水10 mL。

用以上最优处方制备的姜黄素长循环固体脂质纳米粒的包封率为 $(90.23\pm 2.13)\%$ 。

2.4 姜黄素长循环固体脂质纳米粒的理化性质考察

2.4.1 透射电镜法观察Cur-LSLN形态

采用透射电镜(Transmission electron microscopy, TEM) 观察固体脂质纳米粒的表面形态。方法如下: 室温条件下, 在铜网上喷上适量经水稀释后的 Cur-LSLN 混悬液, 使液体尽量铺满整个铜网并铜网上停留几分钟。用 2.0%的磷钨酸钠负染, 自然干燥后, 在透射电镜下观察纳米粒形态并拍摄照片, 可见球形及类球形实心粒子, 结果见图 1。

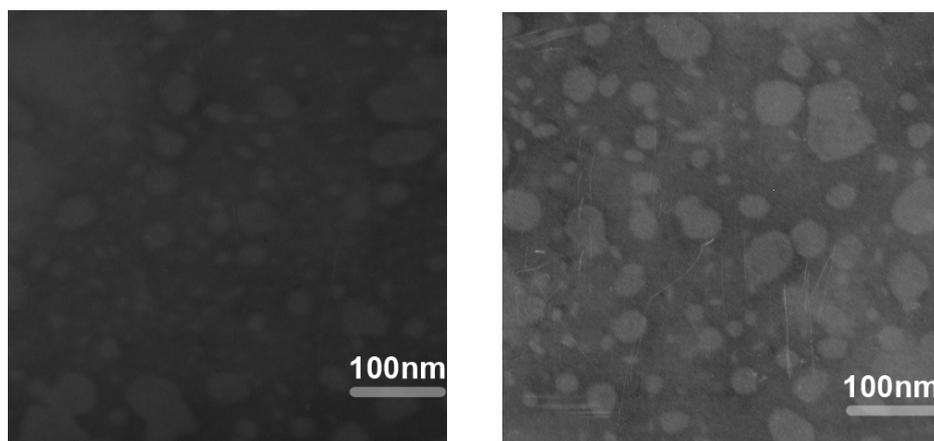


Fig.1 Transmission electron micrographs ($\times 30,000$) of Cur-SLN (Left) and Cur-LSLN (Right)

2.4.2 Cur-LSLN 粒径测定及分布

取制备好的过 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜的 Cur-SLN、Cur-LSLN 样品用注射用水稀释 50 倍, 利用 Nicomp-380 激光粒度测定仪测定其粒径及分布。结果见图 2。

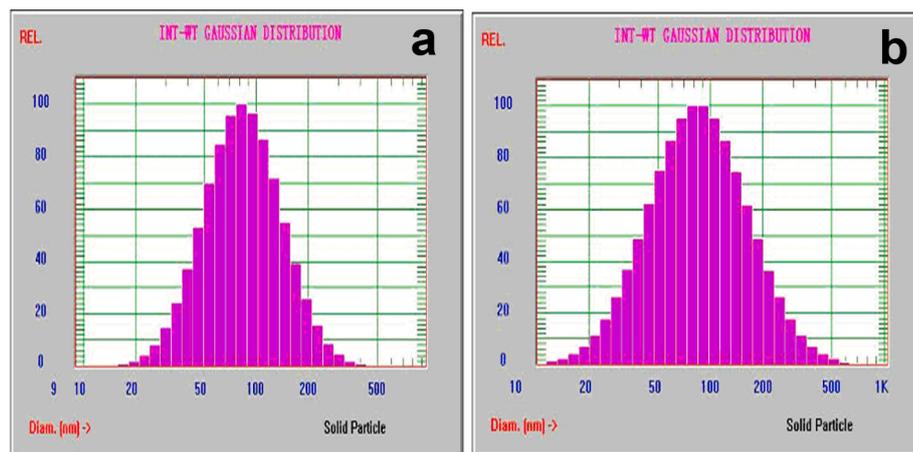


Fig.2 Particle diameter of Cur-SLN (a) and LSLN (b) by Gaussian distribution

由图 2 可知, Cur-SLN 的平均粒径为 95.3 nm , 多分散系数 (P.I.) 为 0.420 。Cur-LSLN 的平均粒径为 105.1 nm , 多分散系数 (P.I.) 为 0.458 。

2.4.3 Cur-LSLN 的 Zeta 电位

按最优处方制得的 Cur-SLN、Cur-LSLN 脂质纳米粒, 采用 NicompTM380 粒径测定仪分别测定

Cur-SLN、Cur-LSLN 的 Zeta 电位。见图 3。

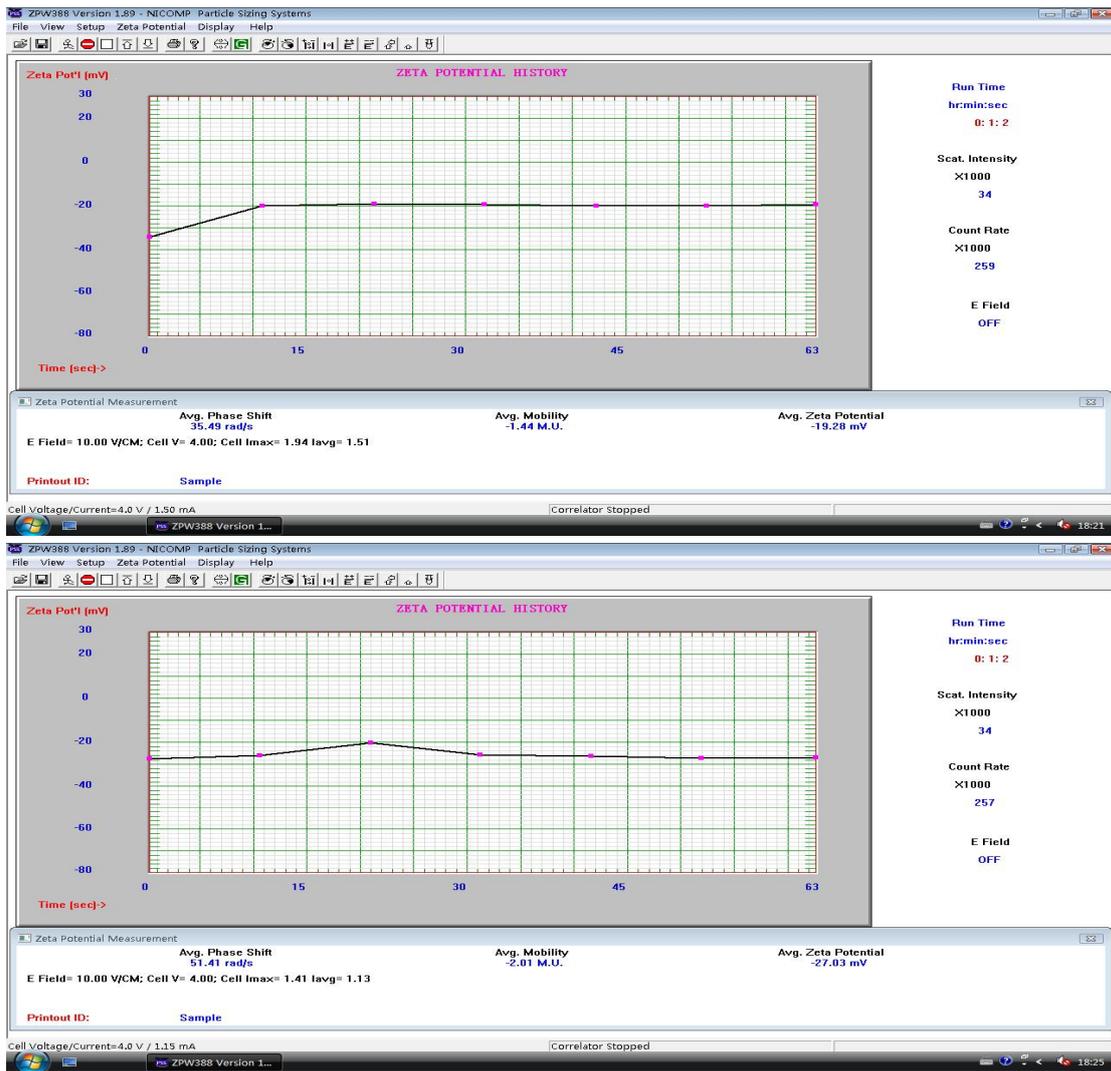


Fig.3 Zeta potential of Cur-SLN (up) and LSLN (down)

由图可知, Cur-SLN 纳米粒表面带负电荷, Zeta 电位结果为-19.28mv; Cur-LSLN 的纳米粒表面带负电荷, Zeta 电位结果为-27.03mv。

2.4.4 Cur-LSLN 体外释药特性

分别取 1 mL Cur 溶液、Cur-SLN 分散液或 Cur-LSLN 分散液置透析袋中。两端扎紧后系于溶出仪的小浆上, 恒温 37 °C 下 50 r·min⁻¹ 低速搅拌。释放介质为生理盐水+20%(ϕ)的乙醇溶液, 200 mL, 在 37 °C 下平行操作 3 份。设定时间, 每次取样 2 mL 测定, 同时补加等量、同温的释放介质; 取出的介质用 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液采用紫外分光光度法测定 Cur 的含量, 计算游离药物的累计释放率。姜黄素在释放介质中的最大吸收波长为 424 nm, 标准曲线为: $A=0.1433C-0.03$ ($R^2=0.9992$), 姜黄素质量浓度在 1.485~4.950 mg·L⁻¹ 内线性关系良好。结果见图 4。

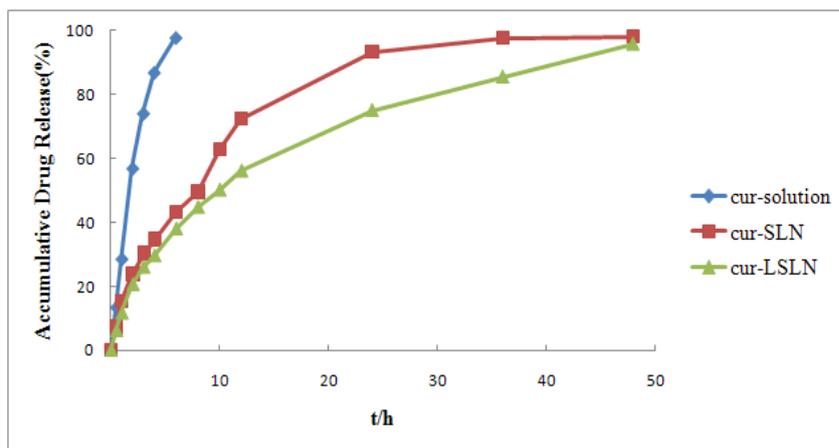


Fig.4 The release profile in physiological saline +20%(ϕ) ethanol

由图4可知, Cur溶液6h累积释放97.8%, 而普通Cur-SLN 6h累积释放43.09%, 48h累积释放98.07%, Cur-LSLN 6h累积释放38.01%, 48h累积释放95.88%。

释放曲线说明, 按最优处方制备的Cur-SLN和Cur-LSLN在4h内释药较快, 二者释放无太大差别, 均存在30%左右的药物发生突释, 可能是固体脂质纳米粒表面吸附的药物释放引起的, 随后长循环固体脂质纳米粒表现了更好的缓释性能, 主要原因可能是PEG长链在纳米粒表面形成了水化层, 可有效阻止药物扩散^[7]。结果表明普通固体脂质纳米粒在24h基本释放完全, 而长循环固体脂质纳米粒48h才达到完全释放, 提示长循环固体脂质纳米粒相对普通固体脂质纳米粒更适合作为抗癌药物的载体, 但是其作为药物载体的细胞毒性和体内药效等需有待进一步研究。

3 讨论

a. 将姜黄素制成长循环固体脂质纳米粒, 不但可以克服其水溶性差、生物利用度低、临床疗效低的缺点, 还克服了普通纳米粒注射给药后被内皮网状系统的单核巨噬细胞系统 (MPS) 识别和吞噬, 而迅速从血中消除的问题。对纳米粒进行PEG修饰可以增加其表面亲水性, 形成立体位阻, 使纳米粒躲过MPS的识别, 延长其血循环时间, 为姜黄素用于抗肿瘤等疾病治疗的研究提供一种新思路。

b. 为了提高实验效率、节省长循环材料的用量, 本研究选用热熔超声法制备姜黄素普通固体脂质纳米粒, 以粒径和包封率为指标, 采用正交设计优化了处方, 并在此基础上加入不同比例的长循环材料, 以包封率为指标对长循环固体脂质纳米粒处方进行了优化。

c. 纳米脂质载体的 ζ 电位与纳米粒体系的稳定性密切相关, ζ 电位绝对值越高, 粒子之间的静电排斥作用会增强, 粒子间更不容易发生聚集现象^[6]。实验结果表明, 加入PEG2000后的纳米粒子的Zeta电位下降, 绝对值增加, 故Cur-LSLN体系的稳定性比Cur-SLN体系的稳定性有所增加, 但Cur-LSLN包封率有所减小, 可能是水溶性的PEG链在纳米粒表面形成亲水层, 产生的立体位阻一定程度上阻碍了药物在纳米粒内的包裹^[7]。

d. 一般选用pH7.4的磷酸盐缓冲液或生理盐水做释放介质来模拟体内条件来考察体外释放度, 但由于Cur难溶于水并且在碱性条件下稳定性差^[8], 经反复试验观察Cur在生理盐水+20%(ϕ)的乙醇^[9]混合溶液中48h内稳定且溶解度大大增加, 故本实验中, 作者选择配制生理盐水+20%(ϕ)的乙醇溶液作为释放介质, 既可满足稳定性要求又可满足漏槽条件。

e. 本实验中纳米粒的体外释放在初期释放较快, 这部分的释放是固体脂质纳米粒溶液中游离药物和纳米粒表面吸附药物经脱吸附而释放的药物的共同释放的结果。其后纳米粒的释放趋于平缓,

PEG修饰后固体脂质纳米粒表现了更好的缓释效果,此阶段的释放机理主要有2种:一方面是溶剂经微孔渗透进入纳米粒,溶解药物后,再扩散入介质;另一方面是载体材料降解或溶解,使药物随之而释放(称为溶蚀释放)。

参考文献:

- [1] GURURAJ A E, BELAKAVADI M, VENKATESH D A, et al. Molecular mechanism of anti-angiogenic effect of curcumin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297(4): 934-942.
- [2] ANUCHAPREEDA S, LEECHANACHAI P, SMITH M M, et al. Modulation of P-glycoprotein expression and function by curcumin multidrug-resistant human KB cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(4): 573-582.
- [3] GREF R, LÜCK M, QUELLEC P, et al. Stealth corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol PEG. influences of the corona PEG chain length and surface density and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption [J]. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 2000, 18: 301-313.
- [4] MOGHIMI S M, SZE BENI J. Stealth liposomes and long-circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties[J]. *Prog Lipid Res*, 2003, 42(6): 463-478.
- [5] 周莉玲, 王岩, 刘清飞. 青藤碱脂质体包封率的测定[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(9): 731.
- [6] MULLER RH, JACOBS C, KAYSER O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy Rationale for development and what we can expect for the future[J]. *Adv Drug Deliv*, 2001, 47: 3-19.
- [7] PAN G, LEMMOUCHI Y, AKALA EO, et al. Studies on PEGylated and drug-loaded PAMAM dendrimers[J]. *Bioact Compat Polym*, 2005, 20: 113-128.
- [8] PAN MH, CHANG WL, LIN-Shiau, et al. Induction of apoptosis by garcinol and curcumin through cytochrome release and activation of caspases in human leukemia HL-60 cells[J]. *Agric Food Chem*, 2001, 49(3): 1464-1466.
- [9] 马树人, 钟天耕, 于筛成, 等. 丹参酮凝胶剂的释药性研究[J]. *中成药*, 1999, 21(12): 617.

Preparation and physicochemical characteristics of curcumin-loaded long-circulating solid lipid nanoparticles

SUN Dong-ni, WU Ye, NIU Lei, JIN Yun-huan, CHEN Da-wei

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

Abstract: Objective To prepare curcumin-loaded long-circulating solid lipid nanoparticles (Cur-LSLN) and study their physico-chemical properties. **Methods** Choosing curcumin as the model drug and glycerol monostearate as the lipid material, Cur-LSLN were prepared by melt-emulsification-ultrasound method. Taking encapsulation efficiency as an index, the orthogonal design was employed to optimize the Cur-LSLN formulation on the basis of single factor experiment. The entrapment efficiency, particle size and zeta potential of Cur-LSLN were evaluated. TEM was used to observe the shape of the Cur-LSLN. The *in vitro* drug release was also investigated. **Results** The results showed that the solid lipid nanoparticles were spherical or semispherical with an average particle size of 105.1 nm, zeta potential -27.03 mv, and entrapment efficiency (90.23 ± 2.13)%. The *in vitro* release study showed that both the conventional Cur-SLN and the *long-circulating* Cur-LSLN had a burst release in the initial 4 h, followed by a sustained release with Cur-LSLN exhibiting a better sustained release. **Conclusions** It is feasible to prepare Cur-LSLN using the melt-emulsification-ultrasound method. Compared with the conventional Cur-SLN, the long-circulating Cur-LSLN showed better potential as a carrier for anticancer drugs.

Key words: Curcumin; long-circulating solid lipid nanoparticles; the melt-emulsification-ultrasound method; physicochemical characteristics

(本篇责任编辑: 曹霞)