

· 实验研究 ·

冬凌草甲素嵌段共聚物胶束的制备与表征

张文涛¹, 王东凯¹, 何晓霞², 潘英², 黄庆柏², 韩凌², 林丽峰¹, 刘晓棠²

(1 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2 本溪国家中成药工程技术研究中心, 本溪 117004)

[摘要] 目的:以聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(PEDLA)制备冬凌草甲素(OR)嵌段共聚物胶束,并对其进行体外释放研究。方法:采用熔融开环聚合法合成了 PEDLA 嵌段共聚物,采用溶剂扩散法制备 OR 胶束,并对制得的 OR 胶束的粒径、Zeta 电位、载药量、包封率和体外释放进行了研究。结果:制得的 OR 胶束的平均粒径为 (136.7 ± 1.54) nm, Zeta 电位为 (-18.9 ± 0.79) mV, 载药量为 $(5.19 \pm 0.06)\%$, 包封率为 $(73.9 \pm 0.6)\%$ 。体外释放研究发现,OR 胶束体外释药过程近似符合 Higuchi 释药模型: $Q = 8.2197t^{1/2} + 12.439$ ($r = 0.9911$)。结论:采用溶剂扩散法制备 OR 胶束方法简单,重现性好,其体外释放显示出一定的缓释效果。

[关键词] 冬凌草甲素;聚乙二醇单甲醚-聚乳酸;嵌段共聚物胶束;体外释放

[中图分类号] R943.41; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2009)16-1560-06

Preparation and characterization of oridonin-loaded block copolymer micelles

ZHANG Wen-tao¹, WANG Dong-kai¹, HE Xiao-xia², PAN Yin², HUANG Qing-bai²,

HAN Ling², LIN Li-feng¹, LIU Xiao-tang²

(1 Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2 National Engineering Research Center for the Pharmaceuticals of Traditional Chinese Medicines, Benxi 117004, China)

[Abstract] **Objectives:** To prepare oridonin-loaded methoxy poly(ethylene glycol)-poly(D, L-lactide) (PEDLA) block copolymer micelles, and to study the characteristics and *in vitro* release behaviors of the micelles. **Methods:** The PEDLA were prepared by melting polymerization. The oridonin-loaded block copolymer micelles were made by the solvent exchange method with PEDLA as carrier materials. The mean size and Zeta potential of micelles were determined by dynamic light scattering. The drug loading and encapsulation efficiency of micelles were examined by ultraviolet spectrophotometry. The *in vitro* release of oridonin-loaded block copolymer micelles was evaluated using a dialysis method. **Results:** The mean size of oridonin-loaded block copolymer micelles was (136.7 ± 1.54) nm, and Zeta potential, drug loading and encapsulation efficiency were estimated to be (-18.9 ± 0.79) mV, $(5.19 \pm 0.06)\%$ and $(73.9 \pm 0.6)\%$, respectively. *In vitro* release behavior was described by Higuchi equation: $Q = 8.2197t^{1/2} + 12.439$ ($r = 0.9911$). **Conclusion:** Oridonin can be encapsulated in PEDLA by solvent exchange method. The method is simple and reproducible. The *in vitro* release study showed significant sustained release of oridonin-loaded block copolymer micelles.

[Key words] oridonin; PEDLA; block copolymer micelles; *in vitro* release

近年来,以聚合物胶束作为难溶性药物载体的

研究逐渐成为药学领域的研究热点。其中,由两亲性嵌段共聚物在水溶液中自组装形成的胶束载体系统在近 10 年来受到了广泛的关注^[1-2],许多研究表明,这种聚合物胶束能够把疏水性药物分子组装到胶束内部,可以避免体内网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的吞噬或被肝脾等组织吸

[作者简介] 张文涛,男,硕士研究生。联系电话:13998166317, E-mail: hzvf7@163.com。

[通讯作者] 王东凯,男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事注射剂及靶向制剂研究。联系电话:(024)23986310, E-mail: wangdksy@126.com。



收,具有提高药物在血液中的循环时间、延长生物半衰期、控制药物释放和特定组织靶向分布的作用,使得聚合物胶束成为难溶性药物理想的输送系统^[3-4]。

冬凌草甲素 (Oridonin, OR I)是从唇形科 (Labt-
ea)香茶菜属 (Rabdosia)植物中分离出的一种贝壳
杉烯二萜类 (ent-kau-rene-diterpenoid)天然有机化合
物,为冬凌草的主要活性成分。药理实验证明,冬
凌草甲素抗癌谱广,可通过多种途径诱导癌细胞
凋亡^[5-6],临床上主要用来治疗急性白血病、原发
性肝癌、中晚期食管癌等。冬凌草甲素为二萜类
成分,几乎不溶于水,临床使用的注射液主要采用
有机溶剂乙醇加表面活性剂聚山梨脂-80来增加
冬凌草甲素的溶解度,长期静脉滴注可引起血管
发炎、疼痛等不良反应,从而限制了冬凌草甲素
的应用。

本实验选择具有良好生物相容性和可生物降解
性能的聚乙二醇单甲醚和聚乳酸分别作为嵌段共聚
物分子的亲水端和疏水端,用熔融开环聚合法合成
了聚乙二醇单甲醚-聚乳酸 (Methoxy poly (ethylene
glycol) -poly (lactide), mPEG-PLA; PEDLA)嵌段共聚
物,并用溶剂扩散法进行自组装,制备冬凌草甲素嵌
段共聚物胶束 (OR I胶束),同时考察了 OR I胶束的
理化性质和体外释药特性。

仪器与试剂

ARX-300超导核磁共振仪 (瑞士 BRUKER 公
司); DSC-60 差示量热扫描仪 (日本岛津公司);
IFS55 红外分光光度仪 (瑞士 BRUKER 公司); 高效
液相色谱仪 (LC-10A 泵, SPD-10A 紫外检测器,
日本岛津株式会社), N2010 色谱工作站 (浙江大
学智达信息工程有限公司), Diamonsil C₁₈ 色谱柱 (250
mm × 4.6 mm, 5 μm, 迪马公司); PF-101T 集热式
恒温磁力搅拌器 (巩义市英峪予华仪器厂); LS230
粒径分析仪 (美国 BECKMAN 公司); COULTER
DELSA 440 SX Zeta 电位及粒径测定仪 (美国 BECK-
MAN 公司); 超滤器 (美国 PALL); 透析袋 (截留分
子量 7000, 华美生物工程公司)。

冬凌草甲素 (南京青泽医药科技开发有限公
司, 批号: 20071028)。聚乙二醇单甲醚 5000 (Sigma-
Aldrich 公司); D, L 丙交酯 (济南岱罡生物科技有
限公司); 辛酸亚锡 (国药集团化学试剂有限公司); 甲
醇 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司); 无水乙

醇、丙酮、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷均为分析纯 (天
津市康科德科技有限公司)。

方法与结果

1 PEDLA 的合成与表征^[7-11]

称取处方量聚乙二醇单甲醚 5000 (mPEG 5000),
氮气保护下加入三颈瓶中, 加温至 70 ~ 100 熔
融, 然后加入一定比例的 D, L 丙交酯 (D, L-LA), 升
温至 140 熔融, 然后氮气保护下加入聚乙二醇单
甲醚质量的 0.5% 的辛酸亚锡催化剂反应 12 h。反
应完成后反应物加适量二氯甲烷溶解, 冷乙醚沉降,
减压抽滤, 室温真空干燥即得。所得产品用 CDCl₃
做溶剂, 经核磁测定仪测得聚合物的 ¹H-NMR 谱图,
分析共聚物结构并计算共聚物相对分子质量; 溴化
钾压片, 进行红外光谱分析 (IR); 用差示扫描量热
分析 (DSC) 仪进行热分析。

PEDLA 的 ¹H-NMR 图谱 (见图 1) 显示: 在化学
位移 1.58 处 (图 1a) 为聚丙交酯链段 (PDLLA) 的
-CH₃ 上质子的化学位移峰; 化学位移 5.18 处 (图
1c) 为 PDLLA 的 -CH- 上质子的化学位移峰; 化学位
移 3.65 处 (图 1b) 为聚乙二醇链段 (mPEG) 的
-CH₂- 上质子的化学位移峰; 化学位移 3.36 处 (图
1d) 为 mPEG 末端 -CH₃O- 上质子的化学位移峰。
mPEG 链段的相对分子质量为 5000 计, 依据丙交酯
的氢与聚乙二醇的氢的特征峰面积之比值可得出
PLA 链段的相对分子质量, 由此可以算出合成产品
PEDLA 的相对分子质量, 结果见表 1。

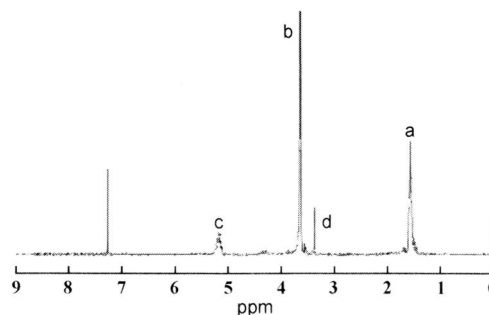


图 1 PEDLA₁ 的 ¹H-NMR 图

表 1 PEDLA 的合成

共聚物	mPEG/D, L-LA	相对分子质量 (¹ H-NMR)	温度 /
PEDLA _{0.5}	2 1	6 985	54. 22
PEDLA ₁	1 1	9 763	50. 84
PEDLA ₂	1 2	13 652	48. 50

PEDLA的红外图谱显示: 1757.6 cm^{-1} 处的强吸收峰是酯羰基 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰,而不是羧酸 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰,因为羧酸的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰应出现在 1725 cm^{-1} 以下,证明已经 mPEG-OH 末端羟基氧化为醛基。 1189.3 cm^{-1} 处的峰是酯基 $\text{C}-\text{O}$ 伸缩振动峰,证明共聚物中存在 $-\text{COO}$ 基团;而 1112.7 cm^{-1} 处的强吸收峰是 mPEG 中醚键 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 伸缩振动峰, 1110.6 cm^{-1} 处是 mPEG 的醚键 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 伸缩振动峰; $3000\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ 之间的峰是甲基和亚甲基的 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰; 1454.9 cm^{-1} 处的峰代表亚甲基的 $\text{C}-\text{H}$ 弯曲振动; $1383.9\sim 1345.5\text{ cm}^{-1}$ 是甲基的特征峰。以上信息证明本实验已合成了聚乙二醇单甲醚-聚丙交酯 (PEDLA) 嵌段共聚物。

PEDLA 的 DSC 分析显示,随着嵌段共聚物中 PDLLA 嵌段含量的增加,共聚物的熔点略有降低。见表 1。

2 OR 胶束的制备^[12-13]

经预试验,本研究采用溶剂扩散法制备 OR 胶束。步骤如下:称取处方量的 ORI 和 PEDLA 溶于一定体积的有机溶剂中,构成有机相, $500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 磁力搅拌下,将有机相缓慢滴加到水相中。然后升温至适当温度,使有机溶剂扩散入水相中并最终去除有机溶剂,所得具有蓝色乳光的混悬液即为 OR 胶束溶液。

3 OR 胶束包封率和载药量的测定

色谱条件^[14]: 色谱柱为 Diamonsil C_{18} 柱 ($250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}, 5\text{ }\mu\text{m}$, 迪马公司); 流动相为甲醇-水溶液 (60:40); 检测波长为 238 nm ; 流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量为 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。实验表明在 $0.5\sim 100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度范围内, ORI 的浓度 ($C, \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 和峰面积 (A) 有良好的线性关系, 标准曲线为: $A = 55923C - 8747.7 (r = 0.9999)$ 。

精密量取 0.25 mL 的 OR 胶束溶液,用甲醇定容至 25 mL ,进样 $20\text{ }\mu\text{L}$,测定胶束中的 ORI 总量。将适量的 OR 胶束溶液置于超滤杯中,密封后氮气加压,取超滤液,经高效液相色谱法测定超滤液中的游离 ORI 量,按下式计算包封率和载药量:包封率 / % = $(W_{\text{总}} - W_{\text{游离}}) / W_{\text{总}} \times 100$, 载药量 / % = $(W_{\text{总}} - W_{\text{游离}}) / W_{\text{胶束}} \times 100$ 。式中: $W_{\text{总}}$ 为 OR 胶束溶液中所含 ORI 总量; $W_{\text{游离}}$ 为超滤液中游离的 ORI 量; $W_{\text{胶束}}$ 为胶束中所载的 ORI 和辅料量的总和。

4 处方及工艺因素对 OR 胶束平均粒径和包封率的影响

4.1 有机溶剂的种类

以溶剂扩散法制备胶束,以 PEDLA₁ 为辅料 (PEDLA 为 200 mg , ORI 为 10 mg), 水相/有机相比比例为 2.5:1,采用不同有机溶剂制备胶束,测定胶束的粒径和包封率,结果见表 2。结果表明,单独应用丙酮所得胶束粒径分布较好,但包封率偏低;单独应用无水乙醇所得胶束粒径分布不均,双峰分布,但包封率较高;单独应用四氢呋喃所得胶束外观混浊,粒径分布不均,范围较宽,且包封率不高;采用无水乙醇和丙酮的混合溶剂 (1:1) 制备的胶束粒径分布和包封率均较好。

表 2 有机溶剂对 OR 胶束制备的影响

溶剂	外观	粒径 / mm	包封率 / %
无水乙醇	稍混浊,蓝色乳光	232 (双峰)	61.5
丙酮	澄清,蓝色乳光	123	48.3
四氢呋喃	混浊,有絮凝聚集	461 (多峰)	49.1
无水乙醇-丙酮 (1:1)	澄清,蓝色乳光	126	55.4

4.2 水相与有机相的比例

固定 ORI 用量为 10 mg , PEDLA₁ 用量为 200 mg ,改变水相体积,分别制备胶束,测定胶束的粒径和包封率,结果见表 3。由结果可见,随着水相体积的增大,胶束粒径减小,但包封率亦减少,考虑到 $V_{\text{水}}/V_{\text{有机}}$ 为 1 时制备的胶束溶液过浓,粘度过大不利于给药,故本实验选择 $V_{\text{水}}/V_{\text{有机}}$ 为 2.5:1。

表 3 $V_{\text{水}}/V_{\text{有机}}$ 对 OR 胶束制备的影响

$V_{\text{水}}/V_{\text{有机}}$	粒径 / mm	包封率 / %
1:1	129	59.1
2.5:1	125	55.6
5:1	117	33.4

4.3 PEDLA 的相对分子质量

采用溶剂扩散法以无水乙醇-丙酮 (1:1) 为有机溶剂,以合成的不同相对分子质量的 PEDLA 共聚物制备 ORI 胶束 (PEDLA 为 200 mg , ORI 为 10 mg), 结果见表 4。可见随着共聚物相对分子质量的增大,胶束平均粒径增大,包封率也随之增加,并且包封率增加明显。因此选择相对分子质量较大的 PEDLA₂ 作为制备 ORI 胶束的嵌段共聚物。

表 4 PEDLA 相对分子质量对 OR 胶束制备的影响

共聚物	粒径 /mm	包封率 /%
PEDLA _{0.5}	62.7(双峰)	42.9
PEDLA ₁	126	55.1
PEDLA ₂	136	60.2

4.4 PEDLA 的浓度 采用溶剂扩散法以无水乙醇-丙酮 (1:1) 为有机溶剂, ORI 用量为 10 mg, 将 PEDLA₂ 配制成不同质量浓度的溶液制备 OR 胶束, 分别测定粒径和包封率, 结果见表 5。从结果可见, 改变聚合物的用量并没有很大程度上改变胶束的粒径, 而随着共聚物浓度的增加, 胶束的包封率有一定程度的增大, 但当共聚物浓度继续增大时包封率改变不明显。

表 5 PEDLA 浓度对 OR 胶束制备的影响

共聚物浓度 /mg·mL ⁻¹	粒径 /mm	包封率 /%
20	132	50.2
40	136	60.2
60	138	61.5
80	138	61.9

4.5 投药量 调整处方中 ORI 的用量, 制备 OR 胶束, 分别测定粒径和包封率, 结果见表 6。结果表明, 随着药物投放量的增加, 胶束的包封率先增加, 但随着药物投入量的进一步增加, 有药物晶体析出, 使得包封率下降, 并且粒径增大, 分布范围变宽。

表 6 ORI 用量对 OR 胶束制备的影响

ORI/mg	粒径 /mm	包封率 /%
5	135	32.6
10	138	61.3
20	4.348(多峰)	58.7

4.6 制备温度 温度影响有机溶剂的扩散速度和 ORI 在水溶液中的溶解度, 本实验分别在 25、40 和 60℃, 不改变其他条件下制备 OR 胶束, 考察不同温度对 OR 胶束粒径和包封率的影响, 结果见表 7。由结果可见, 在不同温度下制备, 胶束的粒径差别不大, 包封率略有差异, 60℃ 时包封率较低, 而 20℃ 和 40℃ 时差别不大, 考虑到 20℃ 制备需要

较长时间, 因此选择 40℃ 下制备 OR 胶束。

表 7 温度对 OR 胶束制备的影响

制备温度 /℃	粒径 /mm	包封率 /%
25	136	62.3
40	137	61.6
60	133	56.7

4.7 处方优化 在单因素实验基础上, 选择投药量 (A)、PEDLA₂ 用量 (B)、无水乙醇和丙酮的比例 (C) 为考察因素, 进行正交设计, 以载药量和包封率为评价指标, 采用 L₉(3⁴) 正交试验优化处方。因素和水平表见表 8。按照相应的因素水平制备 OR 胶束, 分别测定各质量指标, 其中包封率和载药量分别用 S₁ 和 S₂ 表示, 进行综合评分 S = S₁ + S₂, 直观分析结果见表 9。

表 8 影响因素水平

水平	影响因素		
	A/mg	B/mg·mL ⁻¹	C (V _{乙醇} /V _{丙酮})
1	10	20	1:1
2	15	40	2:1
3	20	60	4:1

表 9 OR 胶束制备正交设计方案及结果

编号	因素			S ₁ /%	S ₂ /%	S /%
	A	B	C			
1	1	1	1	58.1	5.16	63.26
2	1	2	2	64.3	3.07	67.37
3	1	3	3	67.4	2.18	69.58
4	2	1	2	62.2	5.43	67.63
5	2	2	3	73.7	5.21	78.91
6	2	3	1	65.1	3.10	68.20
7	3	1	3	61.8	3.12	64.92
8	3	2	1	60.7	3.19	63.89
9	3	3	2	62.6	3.57	66.17
j	66.73	65.27	65.12			
j	71.58	70.06	67.06			
j	64.99	67.98	71.14			
R _j	7.25	4.79	6.02			

根据表 9 中极差值 R_j 可知, 各因素影响的主次顺序是 A > C > B, 说明主药量、无水乙醇和丙酮的

比例、PEDLA的用量对结果的影响依次减弱。因此得出各因素的最优组合为 $A_2B_2C_3$, 即主药量为 15 mg, PEDLA 用量为 200 mg, 无水乙醇和丙酮的比例为 4:1。

5 OR I胶束的表征

以最优化方重复制备 3 批 OR I胶束, 测得平均包封率为 $(73.9 \pm 0.6)\%$, 载药量为 $(5.19 \pm 0.06)\%$, 制备工艺重现性良好。采用 LS230 激光粒度仪测定胶束的粒径。COULTER DELSA440 SX Zeta 电位及粒径测定仪测定胶束的 Zeta 电位。结果平均粒径为 $(136.7 \pm 1.54) \text{ nm}$, Zeta 电位为 $-(18.9 \pm 0.79) \text{ mV}$ 。

6 体外释放试验^[12, 15]

精密移取 1 mL 制备的 OR I胶束溶液于已处理好的透析袋中, 两端夹紧后放入装有 100 mL 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 释放介质的烧杯中, 37 °C 条件下磁力搅拌, 于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 h 取介质 0.5 mL, 同时补加相同体积的新鲜释放介质。用 HPLC 法测定介质中的药物含量, 计算累积释放量, 绘制体外释放曲线, 结果见图 2。

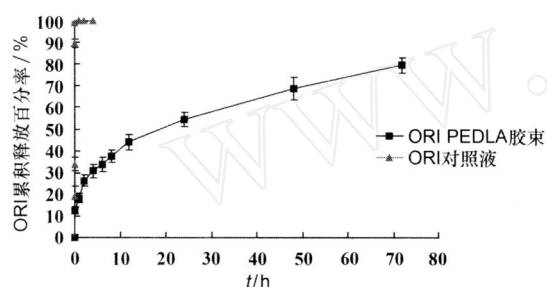


图 2 OR I胶束在 PBS 缓冲液 (pH = 7.4) 中的释放曲线 ($n = 3$)

分别以零级动力学方程、一级动力学方程和 Higchi 方程对 OR I胶束的体外释放过程进行拟合, 结果表明 Higchi 方程能很好的对 OR I胶束的体外释放过程进行拟合, 释放动力学方程为 $Q = 8.2197t^{1/2} + 12.439$ ($r = 0.9911$)。其中 Q 为药物累积释放百分率, t 为取样时间。

讨 论

1 PEDLA 的合成与表征

PEDLA 的相对分子质量可以通过调节 mPEG 与 D,L-LA 的投料比例来控制合成的聚合物的相对分子质量, mPEG 的相对分子质量是固定的, 因此可

以通过调节 D,L-LA 的加入量来增加或减少最终合成的 PEDLA 聚合物的相对分子质量。而随着 D,L-LA 量的增加, 聚合物的熔点却呈降低的趋势, 这是因为 PDLLA 是无规聚合物, 共聚物中 PDLLA 含量的增加, 使 mPEG 嵌段的规整性降低, 因此 mPEG 的结晶度减小, 熔融峰减弱, 导致 T_m 降低^[16]。

2 PEDLA 的相对分子质量对 OR I胶束制备的影响

随着共聚物相对分子质量的增加, OR I胶束的载药量和包封率也随之增加和提高。这是因为随着有机溶剂中共聚物相对分子质量增加, 疏水嵌段增加, 使得共聚物更易聚集, 胶束的内核增大, 导致了更多的药物进入到内核, 提高了包封率; 另外可能是由于随着共聚物中疏水嵌段的生长, 增加了共聚物与药物之间的作用力, 可提高药物在胶束和介质之间的分配系数, 减少了药物向水相介质的扩散, 也会增加药物的载药量和包封率。

3 有机溶剂对 OR I胶束制备的影响

本实验选择与水互溶、易挥发、毒性小的有机溶剂无水乙醇、丙酮、四氢呋喃以及无水乙醇和丙酮的混合溶剂来制备 OR I胶束。结果表明单独应用无水乙醇、丙酮和四氢呋喃制备的胶束的包封率和粒径都不理想, 而采用无水乙醇和丙酮的混合有机溶剂制备的胶束能够获得较高的包封率和较小的粒径。因为胶束的形成是通过有机溶剂的扩散自发形成的, 所以有机溶剂对药物和辅料的溶解性能以及有机溶剂在水相中的扩散速度, 直接影响到制得的胶束的粒径和包封率。无水乙醇和丙酮配合使用时, 由于无水乙醇的扩散速度较快, 先向水相扩散, 从而有助于更易溶于丙酮的 PEDLA 缓慢包裹药物, 使制得的胶束包封率较高。通过调整无水乙醇和丙酮的比例即可获得较高包封率和较小粒径的胶束。

4 OR I胶束的体外释放

由图 2 可见, 所制得的 OR I胶束的体外释药行为主要分为突释和缓释两相。前 2 h 属于药物的突释阶段, 共释放了全部药量的 26% 左右, 这部分所释放的药物主要来自于水相中溶解的游离药物; 包裹在胶束内部的药物由于有亲水层 (mPEG) 的保护, 使药物和水相接触较少, 因此释放较慢, 至 72 h 时累积释放出药物总量的 80% 左右, 仍有 20% 的药物包裹在胶束内部, 说明制备的 OR I胶束具有一定的缓释效果。

结 论

本实验合成了一系列具有不同相对分子质量的 PEDLA 嵌段共聚物作为 OR I 的载体材料,采用溶剂扩散法制备 OR I 嵌段共聚物胶束载药系统,对影响 OR I 胶束制备的处方因素和工艺条件进行考察和优化,制备了具有较小粒径和较高包封率的 OR I 胶束。通过体外释放考察显示,制备的 OR I 胶束体外释放过程缓慢,具有一定的缓释效果。但 OR I 胶束的包封率仍然没有达到 80% 以上,载药量也相对偏低,因此有必要对其进行进一步的研究,以获得具有更高包封率和载药量的 OR I 胶束。有文献报道^[17]将药物键合到 PEDLA 末端羟基上,可以获得更高包封率和缓释效果的药物制剂,因此可以进一步尝试将 OR I 键合到 PEDLA 末端羟基上,然后再进行胶束的制备。

[参 考 文 献]

- [1] KATAOKA K, HARADA A, NAGASAKI Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1): 113 - 131.
- [2] ALLEN C, MAYSINGER D, EISENBENBERG A. Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 1999, 16(1): 3 - 27.
- [3] ROSLER A, VANDERMEULEN GWM, KLOK H. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53(1): 95 - 108.
- [4] SHUAIX, AIH, NASONGKLAN, *et al* Micellar carriers based on block copolymers of poly(ϵ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery[J]. *J Control Release*, 2004, 98(3): 415 - 426.
- [5] CHEN S, GOA J, HALIEKA HD, *et al* The cytostatic and cytotoxic effects of oridonin (Rubescenin), a diterpenoid from *Rabdosia rubescens*, on tumor cells of different lineage[J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(3): 579 - 588.

- [6] IKEZOE T, CHEN SS, TONG XJ, *et al* Oridonin induces growth inhibition and Apoptosis of a variety of human cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1187 - 1193.
- [7] MURA H, ONISHIH, SASATSU M, *et al* Antitumor characteristics of methoxy polyethylene glycol-poly(D,L-lactic acid) nanoparticles containing camptothecin[J]. *J Control Release*, 2004, 97(1): 101 - 113.
- [8] 赵辉鹏, 刘生. 单甲氧基聚乙二醇-聚(己内酯-co丙交酯)嵌段共聚物的 NMR 表征[J]. *波谱学杂志*, 2007, 24(3): 303 - 310.
- [9] 韩涛, 李富荣, 张渊明, 等. PLA-mPEG 嵌段共聚物胶团的制备及其表面张力[J]. *应用化学*, 2005, 22(4): 403 - 406.
- [10] 张贞浴, 吴晓甫, 张艳红, 等. 聚丙交酯-聚乙二醇嵌段共聚物的合成与性能研究[J]. *黑龙江大学自然科学学报*, 2007, 24(2): 148 - 154.
- [11] AVGOUSTAKIS K, BELETSIA, PANAGI Z, *et al* Effect of copolymer composition on the physicochemical characteristics, *in vitro* stability, and biodistribution of PLGA-mPEG nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2003, 259(1): 115 - 127.
- [12] 邢洁, 张典瑞, 张学顺, 等. 冬凌草甲素聚乳酸纳米粒的制备和体外性质研究[J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(13): 1006 - 1010.
- [13] 施水萍, 冯年平, 余婧, 等. 冬凌草素载药纳米粒的制备与表征[J]. *中国天然药物*, 2005, 3(5): 291 - 293.
- [14] 张典瑞, 任天池, 娄红祥, 等. 冬凌草甲素固态类脂纳米粒在小鼠体内的组织分布及兔体内的药代动力学[J]. *药学报*, 2005, 40(6): 573 - 576.
- [15] 杨卓理, 杨可伟, 李馨儒, 等. 两性霉素 B 的聚乙二醇-聚乳酸胶束的制备及其体外释放动力学[J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(7): 519 - 523.
- [16] 邓联东, 姚芳莲, 孙多先, 等. 聚乙二醇单甲醚-聚(D,L-乳酸)嵌段共聚物的研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2005, 24(6): 736 - 739.
- [17] 李晓然, 袁晓燕. 聚乙二醇-聚乳酸共聚物药物载体[J]. *化学进展*, 2007, 19(6): 973 - 981.

编辑:周卓 接受日期:2008-10-19

(上接第 1584 页)

原因,考虑可能为抗凝过度,致使卵巢黄体破裂而大出血。查阅文献发现国内曾有此类报道^[1-3],这提示我们医药工作者尤其临床药师,对心脏瓣膜置换术后需终身抗凝治疗的患者,有必要进行抗凝用药教育,包括:向患者宣传抗凝药物相关知识、定期复查 PT 和 NR,根据化验结果调整抗凝药用量等,对于女性患者,如出现月经量过多、经期延长,可适当减少华法林用量,或加用其他药物治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 赵树森,曾达,申继民. 心瓣膜置换术后抗凝药过量致腹腔大出血三例[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2000, 7(3): 148.
- [2] 张秀兰. 华法令过量引起卵巢黄体破裂 4 例[J]. *宁波医学*, 1999, 11(5): 226.
- [3] 林红梅,徐华林,喻光懋. 口服华法令抗凝致卵巢出血 6 例[J]. *浙江医学*, 2007, 29(8): 871 - 872.

编辑:况扶华 接受日期:2009-02-19