

智能药物控释材料的合成及其体外释药规律研究

徐双杰, 郭 明*, 邵 燕, 吴荣晖, 曾楚楚

(浙江农林大学 理学院, 临安 311300)

摘要:以二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、氢化大豆磷脂(HSPC)、二硬脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000)为原料,运用逆向蒸发法加载黄连素制备一种新型智能药物控释高分子材料——黄连素温敏脂质体(Berberine thermosensitive liposomes, B-TSL)。透射电镜(Transmission Electron Microscope, TEM)、紫外分光光度计(UV Spectrophotometer, UV)、Zeta 电位及粒度分析仪(Zeta potential and Phase Analysis Light Scattering, ZetaPALS)、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)表征合成产物并测试性能,考察 B-TSL 的体外释药规律。结果表明,设计反应路线合理,成功合成目标产物,产物粒径 311 nm,相变温度 317.35 K,脂质体封装黄连素的效果较好,封装率为 74%,脂质体的体外释药情况符合 Ritger-Peppas 模型。

关键词:药物控释; 高分子材料; 脂质体; 温敏; 体外释药

药物控释材料^[1]是指能将药物包裹在材料内部,控制药物定量释放,维持血药浓度稳定的一种智能材料。药物控释材料作用下的给药模式与传统的给药模式相比,具有提高药物治疗、降低治疗成本、减弱药物对机体正常组织细胞的危害等显著优点。药物控释材料的研究与应用已成为目前药物制剂领域的前沿与热点。

温敏脂质体(Thermosensitive liposomes, TSL)是一种新近出现的药物控释材料^[2]。它的结构和组成模拟生物膜双分子层,这种脂质体的双分子层能够随温度变化发生相态变化,这一转变温度称为相变温度^[3]。当温度低于脂质体的相变温度时,它的磷脂双分子层呈排列紧密的凝胶态,封装在内部的药物不易得到释放;而当温度升高至相变温度以上时,磷脂双分子层由凝胶态转变为液晶态,脂质膜的流动性增大,排列疏松,渗透性提高,被包埋的药物能够快速释放,即 TSL 是一种能够响应温度刺激的智能医用材料。已有报道证明,使用 TSL 加载药物能够达到十分理想的治疗效果,而其中的关键就是成功合成性能优异符合治疗要求的 TSL。

目前,已有关于利用 TSL 加载药物的报道^[4],被加载的药物包括多柔比星、奥沙利铂、多西他赛、伊立替康等目前在临床上用于治疗癌症的合成药物,内容上主要集中在研究这些合成药物经 TSL 加载后的释药规律以及对相应癌症的治疗效果,而较少涉及使用 TSL 加载传统中药中的天然成分,对于 TSL 加载中药成分的释药规律与治疗效果的研究也未见报道。本文运用逆向蒸发法^[5]

制备得到了加载传统中药成分黄连素(Berberine)的 TSL(B-TSL),并对产物进行了一系列表征并考察了其体外释药规律,结果表明制备方法简捷可行。本文有关结果可为 TSL 的深入研究与应用提供有益参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC,上海艾韦特医药科技有限公司),氢化大豆卵磷脂(HSPC,上海艾韦特医药科技有限公司),二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000,上海源叶生物科技有限公

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.06.006

收稿:2018-10-16;修回:2019-02-26;

基金项目:国家自然科学基金项目(20877072),浙江省科技创新计划项目(2017R412031);

作者简介:徐双杰,男,研究生,从事医用高分子材料合成研究;

* 通讯联系人:郭明,男,教师,主要从事生物材料合成研究。E-mail: guoming@zafu.edu.cn.

司),氯化黄连素(阿法埃莎化学有限公司),氯仿(AR,安吉中安化学试剂有限公司),乙醇(AR,国药集团化学试剂有限公司),黄连素标准品(色谱纯,上海纯优生物科技有限公司),氯化钠(AR,国药集团化学试剂有限公司),氯化钾(AR,国药集团化学试剂有限公司),十二水合磷酸氢二钠(AR,国药集团化学试剂有限公司),磷酸二氢钾(AR,国药集团化学试剂有限公司),其它试剂为分析纯。定量称取 NaCl 、 KCl 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 与 KH_2PO_4 按比例混合配制 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PBS 缓冲液(磷酸盐缓冲液);定量称取氯化黄连素溶于 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PBS 缓冲液配制 $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 黄连素 PBS 缓冲溶液;定量称取黄连素标准品溶于 PBS 缓冲液配制浓度分别为 1.0×10^{-3} 、 2.0×10^{-3} 、 3.0×10^{-3} 、 4.0×10^{-3} 、 $5.0 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的黄连素标准溶液;

KQ500-DE 型台式数控超声仪(上海昆山市超声仪器有限公司);TG-16-WS 型台式离心机(长沙湘鹰离心机有限公司);R201BL 型 SENCO 旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司);HT-7700 型透射电子显微镜(Hitachi,日本);UV-2550 型紫外分光光度计(Shimadzu,日本);90Plus Zeta 型 Zeta 电位及粒度分析仪(Brookhaven,美国);DSC-Q2000 型差示扫描量热仪(TAINSTRUMENTS,美国);其它常规仪器及装置。

1.2 空白 TSL 与 B-TSL 的合成

称取 0.0250 g DPPC, 0.0058 g HSPC, 0.0020 g DSPE-PEG2000 于茄形瓶中,加 10 mL 氯仿溶解, 50°C 旋蒸除去氯仿,待瓶壁上出现膜状物后,继续旋蒸 30 min 除去痕量氯仿。加入 10 mL $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PBS 缓冲液,容器中加入小玻璃珠, 50°C 旋转水化 30 min ,冰浴超声 10 min ,得到乳白色的 TSL 混悬液。 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤 TSL 混悬液 3 次,得到粒径均一的 TSL^[6]。

称取 0.0250 g DPPC, 0.0058 g HSPC, 0.0020 g DSPE-PEG2000 于 250 mL 茄型瓶中,加 9 mL 氯仿溶解,再加 3 mL $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 黄连素 PBS 缓冲溶液,水浴超声 10 min ,得到 W/O 型乳浊液^[7]。 50°C 旋蒸除去氯仿,茄型瓶内出现凝胶状物质后,继续处理使凝胶从瓶壁上脱落,旋蒸 20 min ,茄型瓶内加入 7 mL $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PBS 缓冲液, 50°C 旋转水合 30 min ,冰浴超声 10 min ,得到具有乳光的 B-TSL 混悬液, $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤 3 次,得到粒径均一的 B-TSL。

1.3 B-TSL 的表征

1.3.1 B-TSL 表观形貌的测试 少量 B-TSL 混悬液用超纯水稀释至磷脂浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。吸取稀释的 B-TSL 混悬液滴于铜网上,自然晾干后使用质量分数 2% 的磷钨酸进行负染,静置一段时间后,使用滤纸吸去多余的染液,空气中自然干燥一段时间后将铜网置于透射电镜中,观测脂质体的表观形貌。

1.3.2 空白 TSL 与 B-TSL 的粒径分布测试 取 $10 \mu\text{L}$ B-TSL 混悬液于比色皿中,加蒸馏水至比色皿的刻度线,比色皿插入激光粒度仪的检测槽中进行粒径的测定,重复上述步骤对空白 TSL 进行粒径测定。

1.3.3 空白 TSL 与 B-TSL 的 Zeta 电位测试 B-TSL 的 Zeta 电位利用激光粒度仪测定。比色皿中加入少量 B-TSL 混悬液,将分析插头插入装有样品的比色皿中,并将比色皿置入分析槽中进行 Zeta 电位测定。重复上述步骤测定空白 TSL 的 Zeta 电位。

1.3.4 B-TSL 的相变温度测试 运用差式扫描量热法(DSC)测定 B-TSL 的相变温度。取液体试样专用坩埚标定重量,坩埚中加入 6 mg B-TSL 混悬液,空白对照坩埚中加入等量的 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PBS 缓冲液, $298.15\text{K} \sim 333.15\text{K}$ 范围内以 $5\text{K} \cdot \text{min}^{-1}$ 的升温速率进行相变温度测定。

1.4 B-TSL 的载药性能测试

取 1.0×10^{-3} 、 2.0×10^{-3} 、 3.0×10^{-3} 、 4.0×10^{-3} 、 $5.0 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 黄连素标准溶液,紫外分光光度计于 343 nm 测定吸光度值,建立黄连素紫外吸收标准曲线。取 $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 黄连素 PBS 缓冲液,测定吸光度,代入标准曲线方程得到黄连素的总浓度;B-TSL 混悬液以 $2500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速离心 20 min ,离心后吸取少量上清液,过 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜后进行紫外吸光度的测定,计算 B-TSL 的包封率。

1.5 体外缓释实验

B-TSL 混悬液 10 mL 置于透析袋中,透析袋浸入 400 mL PBS 缓冲液中,在相变温度 317.35 K 辅以磁力搅拌器搅拌。在上述过程中,分别在 0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、10.0、12.0、24.0、36.0、48.0、72.0 h 吸取 2 mL 透析袋外的溶液,同时补加等体积 PBS 缓冲液以维持释放介质体积恒定。取出溶液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,紫外分光光度计测定吸光度值。310.15 K(人体正常温度)条件下重复上述实验。

2 结果与分析

2.1 B-TSL 合成路线

B-TSL 的合成路线如图 1 所示。

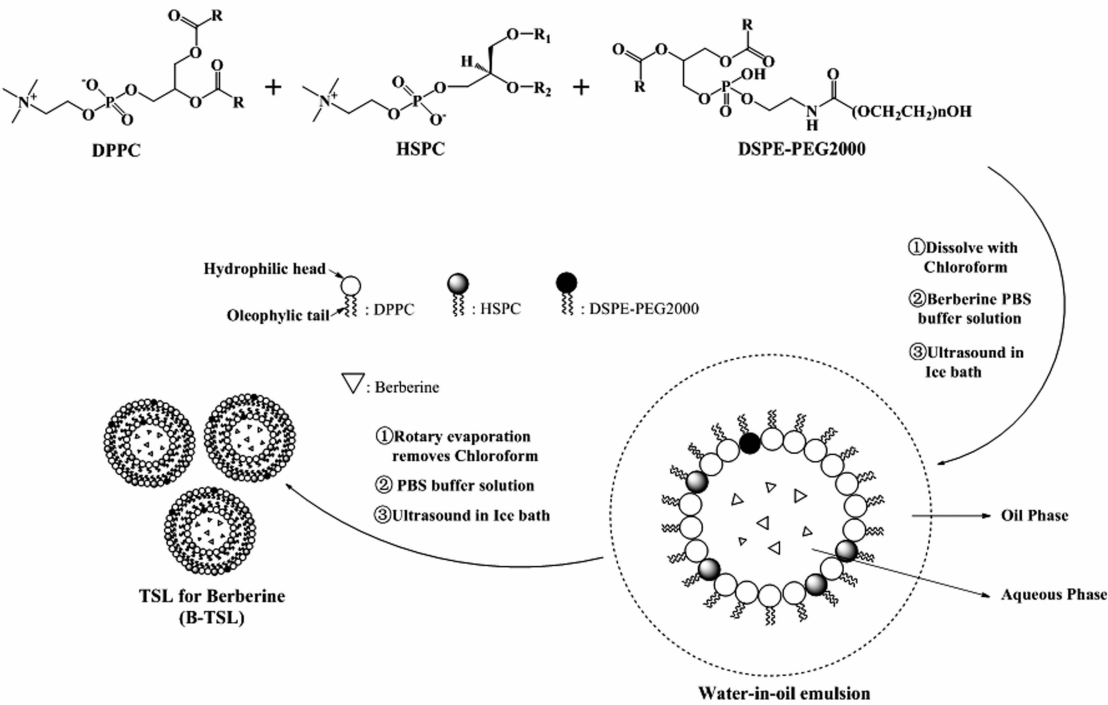


图 1 B-TSL 合成路线
Figure 1 The synthetic route of B-TSL

磷脂材料 DPPC、HSPS、DSPE-PEG2000 溶于氯仿形成油相,加入黄连素 PBS 溶液形成水相,分层的两相经过冰浴超声后形成油包水型(W/O)乳化液。油相中部分磷脂分子以亲水头部朝里、亲油尾部朝外的单分子层形式包裹含有黄连素的水相,旋转蒸发除去有机溶剂氯仿,体系中的油相减少,乳化液变为凝胶状物质,此时再加入水相 PBS 缓冲液,原本油相中的游离磷脂分子继续在之前形成的单分子层外部形成了一层方向相反的磷脂单分子层,最终得到了具有双分子层结构的 B-TSL,再经过超声、过膜等处理得到粒径大小均一的 B-TSL 产物。

2.2 B-TSL 的结构表征

2.2.1 B-TSL 的表观形貌测试 脂质体的形貌特征是评价脂质体性能的最直观因素。通常脂质体为圆球形或椭球型,呈现这种形态的脂质体一般稳定性较佳,易于储藏保存,在生物体内的作用也更加持久^[8]。脂质体的双分子层厚度与囊室体积是形貌观测中特别注意的两个特征,双分子层的厚度主要影响脂溶性药物的包埋与释放,同理,囊室体积影响水溶性药物的包载量,通常情况下包载量或包埋量越大越容易满足治疗效果,而且脂质体的粒径通常由几十纳米到几十微米^[9]。利用普通照相法和 TEM 法获得 B-TSL 的普通照片和 TEM 图,结果如图 2 所示。

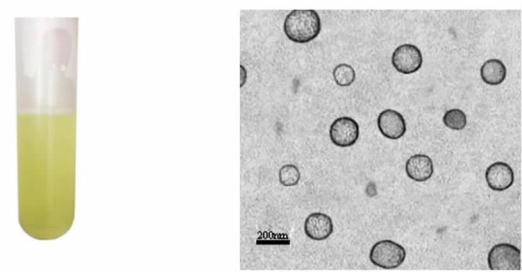


图 2 B-TSL 的普通照片和透射电镜图

Figure 2 The ordinary photo and the TEM photo of B-TSL

从图 2 的普通照片可见,合成得到的 B-TSL 为具有乳光的混悬液,体系中未出现 B-TSL 团聚现象。从图 2 的 TEM 图可见,B-TSL 分散均匀,各 B-TSL 之间没有相互粘连,脂质体形貌鲜明,脂质体外部周围有一圈深色阴影,是磷钨酸负染脂质体的结果。初步验证获得了预期的脂质体产物。

2.2.2 B-TSL 的粒径分布测试 脂质体的粒径大小是影响其在生物体内扩散与药物吸收的重要理化因素^[10]。脂质体的体内给药过程中,脂质体需要通过各种组织、细胞的阻碍,到达靶部位,然后才能将药物输送释放至目标细胞。而粒径过大的脂质体很难随着血液自由循环,也难以通过各种阻碍,易被体内的免疫系统清除,导致作用效果大打折扣。目前,通常使用粒度分析仪对脂质体的粒径大小进行测定,这种仪器的工作原理为动态光散射法(Dynamic Light Scattering, DLS),通过检测分析悬浮在溶液中颗粒的布朗运动引起的散射光光强的波动,再通过数学方程得到颗粒的粒径大小与分布。本工作使用 DLS 法测定 B-TSL 粒径,结果如图 3 所示。

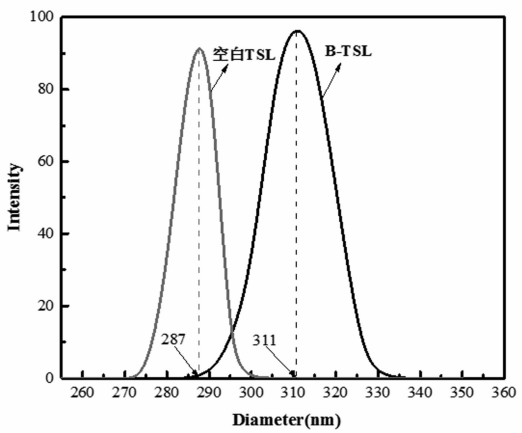


图 3 空白 TSL 与 B-TSL 的粒径测定图

Figure 3 The grain diameter distribution map of TSL and B-TSL

从图 3 可见,空白 TSL 的粒径分布较集中,平均粒径为 287 nm,PDI(聚合物分散性指数)为 0.224;而包封药物后 B-TSL 的平均粒径为 311 nm,PDI 为 0.316。与包载黄连素之前的 TSL 相比,包载药物后的 B-TSL 的粒径略微增大,且 PDI 数值变大,说明粒径分布变宽,主要是由于一部分脂质体将黄连素包封入其内部,使粒径增大,而同时另一部分脂质体未能包封黄连素,仍保持原来的粒径,使体系整体的粒径分布变宽。

2.3 B-TSL 的 Zeta 电位分析测定

Zeta 电位是描述分散体系中粒子之间静电作用的重要参数^[11]。脂质体的稳定性是用药过程中的重要关注因素,通常情况下,Zeta 电位 30 mV 就足够建立能垒保证脂质体的稳定性^[12],因此,如果脂质体 Zeta 电位测定结果的绝对值大于 30 mV 就可以认为脂质体体系相当稳定。本工作使用 Zeta 电位分析

仪测定 B-TSL 的 Zeta 电位,结果如图 4 所示。

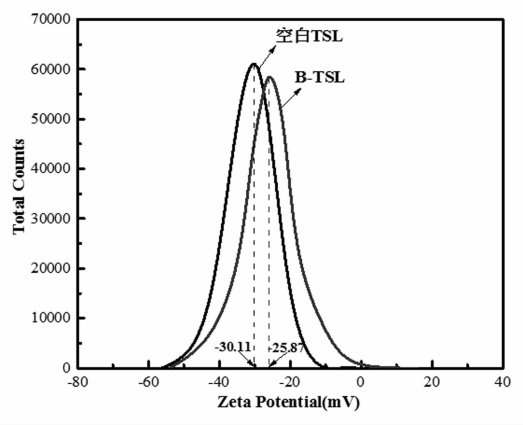


图 4 空白 TSL 与 B-TSL 的 Zeta 电位测定图

Figure 4 The Zeta potential of TSL and B-TSL

从图 4 可见,包封药物前空白 TSL 的 Zeta 电位为 -30.11 mV ,而包封药物后,B-TSL 的 Zeta 电位为 -25.87 mV ,脂质体 Zeta 电位的绝对值减小,即 B-TSL 包封药物后体系的稳定性略微下降,但总的来说,包封药物后的 B-TSL 仍是一个较为稳定的体系。而 B-TSL 稳定性的下降可能是由于黄连素的加入,影响了原本体系中脂质体表面液层以及体系中溶液的电荷,使它们两者之间的电位减小,脂质体之间的作用力减小,分散性下降。

2.4 B-TSL 的相变温度测试

相变温度是脂质体的主要膜材磷脂的酰基链由胶态向液晶态过渡时的温度,不同的磷脂分子具有不同的相变温度。实际应用中,TSL 的相变温度需要通过不同磷脂材料的复配达到使用要求。TSL 常通过静脉注射方式用于肿瘤的治疗,并且常与肿瘤热疗法联合治疗^[13],在肿瘤热疗法作用下的病区温度通常能达到 $40\sim44^{\circ}\text{C}$ ^[14],因此需要对不同磷脂材料进行复配使 TSL 的相变温度与病变部位温度相契合,增强 TSL 对病变部位的靶向定位能力,提升被包封药物的治疗效果。本工作使用差式扫描量热法测定 B-TSL 的相变温度,结果如图 5 所示。

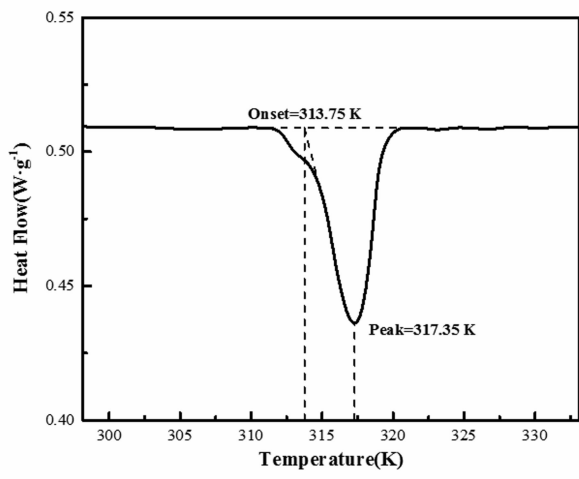


图 5 B-TSL 相变温度分析测试图

Figure 5 The phase-transition temperature of B-TSL

从图 5 可见,升温中,B-TSL 相变热运动开始于 313.75 K ,热流达到峰值时为 317.35 K ,B-TSL 相

变温度测定结果与预期相符,进一步佐证了 B-TSL 的合成。数据显示该脂质体的相变温度范围较宽,310.15 K 的 B-TSL 磷脂双分子层不发生相态变化,说明 B-TSL 进入人体后,在体温正常的未病变区域保持稳定,包载药物不会渗漏。肿瘤热疗法作用下的病变区域,温度高于 310.15 K,B-TSL 迅速将包封将内部药物释放于病变的靶组织,说明 B-TSL 具有良好的靶向定位性能,能够显著提升药物的疗效。

2.5 B-TSL 的载药性能测试

2.5.1 黄连素磷酸盐缓冲液的紫外吸收标准曲线的建立 按实验部分建立的黄连素的紫外吸收标准曲线如图 6 所示,回归分析得到标准曲线方程为 $y=0.1123x+0.0016(R^2=0.9979,N=6,SD=0.1920,P<0.01)$ 。

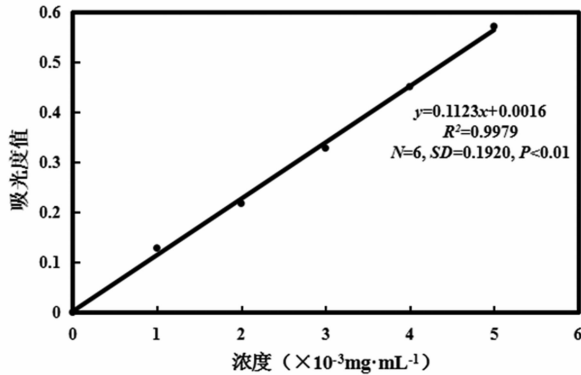


图 6 黄连素的紫外吸收标准曲线
Figure 6 The standard UV-absorption curve of berberine

2.5.2 B-TSL 的包封率测定^[15] 根据实验测得的吸光度可通过黄连素紫外吸收标准曲线得到浓度数据,将浓度数据代入公式(1)中计算 B-TSL 的包封率。

$$\text{包封率}(\%) = \frac{(C_{\text{tol}} - C_{\text{free}})}{C_{\text{tol}}} \times 100\% \tag{1}$$

式中, C_{tol} 为包封前黄连素的总浓度; C_{free} 为包封后游离黄连素的浓度。计算得到 B-TSL 的包封率为 74%,略小于文献中其它药物的包封率,这可能是离心过程中导致的部分脂质体破裂,原本包封在脂质体内部黄连素泄露出来,导致上清液中的黄连素含量增加,包封率结果略微偏小^[16]。但总体而言,B-TSL 的包封率能达到实际应用要求,离心法测定脂质体包封率便捷,不失为实际应用中一种准确快速的测定脂质体包封率的方法。

2.6 B-TSL 体外释药研究

测定体外缓释实验得到样品的吸光度值,通过计算得到 310.15 K(人体正常温度)及 317.35 K(相变温度)的累积释药情况,B-TSL 在 310.15 K 与 317.35 K 的释药曲线如图 7 所示。

由图 7 可知,10h 之前,317.35 K 的 B-TSL 累积释药速率明显高于 310.15 K,317.35 K 条件下,10h 时 B-TSL 的累积释药率就已经达到了 95.46%,并且 12h 之后已再无释放药物;但在 310.15 K 条件下,B-TSL 的释放速率较慢,并且在 72h 时累积释放率为 59.05%。通过数据分析可知,制得的 B-TSL 在人体正常 310.15 K 条件时,该脂质体对黄连素的泄露十分缓慢,增加了黄连素进入体内的作用时间,减弱黄连素对正常组织的危害;而当脂质体到达体温较高的病变区域时,该脂质体能够迅速将被包封的黄连素释放出来,提升药物治疗效果。

2.7 B-TSL 的释药动力学分析

脂质体释药系统属于溶蚀性释药系统,因此在考虑药物从骨架材料中扩散出来的同时,作为骨架的脂质体本身也处于溶蚀中,加速药物的释放。所以,对于脂质体释药模型采用 Ritger-Peppas 方程^[17]描

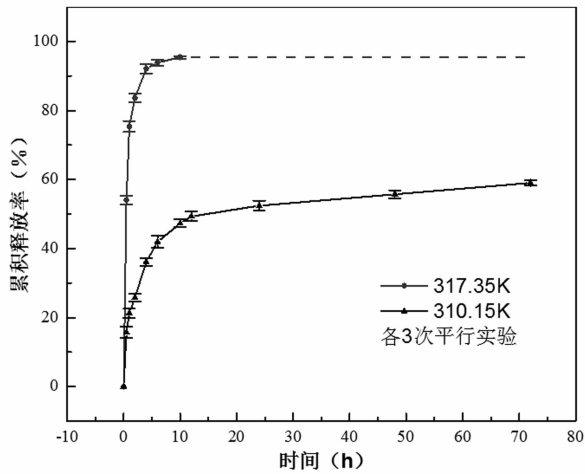


图 7 310.15 K 与 317.35 K 下 B-TSL 的累积释药曲线图

Figure 7 The cumulative drug release curves of B-TSL at 310.15 K and 317.35 K

述为：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \tag{2}$$

式中， M_t 为 t 时的累计释放量； M_∞ 为 ∞ 时的累计释放量； K 为常数，释放系数 n 是表征释放机制的特征参数， t 为释放时间。对于一级动力学过程^[18]：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-kt} \tag{3}$$

式中 k 为溶出速率常数。对于二级动力学过程^[19]：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{1}{kt + A} \tag{4}$$

式中 A 为一常数，与初始药物累积释放量有关。

在动力学分析中，使用上述(2)、(3)、(4)方程进行非线性回归分析较困难，可将上述方程转化为：

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln K + n \ln t \tag{5}$$

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = -kt \tag{6}$$

$$\frac{1}{\frac{M_t}{M_\infty}} = kt + A \tag{7}$$

分别将 310.15 K 与 317.35 K 的 B-TSL 在 10h 前的累积释药曲线进行(5)、(6)、(7)线性拟合，得到相关系数 R ，具体结果如表 1 所示。

表 1 动力学方程拟合相关系数

Table 1 The correlation coefficients of fitting kinetic equations

处理组	相关系数 (correlation coefficients R)		
	一级动力学	二级动力学	Ritger-Peppas 动力学
310.15 K	0.952	0.845	0.996
317.35 K	0.767	0.686	0.919

相关系数 R 数值越大,表示曲线与该模型越匹配。从表 1 得知,Ritger-Peppas 方程的 R 值最大,其与曲线的拟合度最好,因此 Ritger-Peppas 模型最能描述脂质体的释放过程。运用 Ritger-Peppas 模型对 310.15 K 与 317.35 K 脂质体的释药曲线进行拟合,得到各模型参数如表 2。

表 2 Ritger-Peppas 模型拟合曲线结果
Table 2 The curve fitting results of Ritger-Peppas model

处理组	K	n	R
310.15 K	0.207	0.376	0.996
317.35 K	0.689	0.176	0.919

根据 Ritger-Peppas 模型^[17],对于球型脂质体,当 $n<0.43$ 时,药物释放过程属于扩散控制;当 $n>0.85$ 时,药物释放过程属于溶胀控制;当 n 值处于两者之间时,可视为上述两种情况的叠加,称为不规则释放。

从表 2 可以看出,在 317.35 K 条件的 B-TSL 释药方程的 $n=0.176<0.43$,因此,这一释药过程为扩散控制。而 317.35 K 情况下,该温敏脂质体处于相变温度,其脂质膜排列变得疏松,由胶态转变为部分自由流动态,因此内部的黄连素可通过自由扩散的方式从脂质体内部扩散出来,这与 Ritger-Peppas 模型分析得到的结果一致。

表 3 显示,310.15 K 的 B-TSL 释药方程中的 $n=0.376$,比 44℃ 的 n 值大,接近 0.43,说明这一温度条件下,温敏脂质体内部黄连素的释放开始受到脂质体溶胀、溶蚀的影响。但其 n 值仍然小于 0.43,这可能是进行体外缓释实验时,脂质膜由于搅拌作用出现磷脂分子排列变疏松的情况,包封于内部的黄连素同样以自由扩散的形式到了脂质体外。

3 结论

本文在文献基础上改进反应路线,利用简捷的合成方法制备 B-TSL 产物。系列表征测试表明合成方法可以成功获得预期的智能型目标产物。产物 B-TSL 的粒径 311 nm,相变温度 317.35 K,包封率 74%,B-TSL 的体外释药情况符合 Ritger-Peppas 模型。本文创新性地使用逆向蒸发法合成 B-TSL,合成路线清晰明确,流程短,制备成本低,操作简单,测试结果说明获得的新型温敏脂质体产物的载药、释药性能较优,有关研究结果对促进 B-TSL 的发展与实际应用具有一定参考价值。

参考文献:

[1] 李乐道.西北药学杂志, 2011, 26(3): 229~232.
[2] Needham D, Anyarambhatla G, Kong G, Dewhirst M W. Cancer Res, 2000, 60(5): 1197~201.
[3] Ellens H, Bentz J, Szoka F C. Biochemistry, 1986, 25(2): 285.
[4] 孙 飞,尹莉芳,周建平.药学进展,2010, 34(9): 399~405.
[5] Chen S H, Liu X W, Zhan S P, Yu C, Zhang J. Chem Eng(New York), 2013, 550~553(2): 460~462.
[6] Olson F, Hunt C A, Szoka F C, Vail W J, Papahadjopoulos D. Biochim Biophys Acta, Biomembr, 1979, 557(1): 9~23.
[7] Li W, Sha X, Dong W, Wang Z. Chem Commun, 2002, 20(20): 2434~2435.
[8] Liang X, Mao G, Ng K Y. J Colloid Interface Sci, 2005, 285(1): 360~372.
[9] Chen J. Acta Pharm Sin, 2011, 46(5): 502.
[10] Verma D D, Verma S, Blume G, Fahr A. Int J Pharm, 2003, 258(2): 141~151.
[11] Soema P C, Willems G J, Jiskoot W, Amorij J P, Kersten G F. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 94: 427~435.
[12] Park J S, Lee H J, Choi S J, Geckeler K E, Cho J. J Colloid Interface Sci, 2003, 259(2): 293.
[13] 丁昂昂,熊 屏,陈亚珠.复旦学报(医学版),2015, 42(2): 262~266.
[14] Falk M H, Issels R D. Int J Hyperthermia, 2001, 17(1):1~18.

- [15] Zhang J A, Anyarambhatla G, Ma L, Ugwu S, Xuan T. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(1): 177~187.
- [16] Zhang Z, Feng S S. Biomaterials, 2006, 27(21): 4025~4033.
- [17] Ritger P L, Peppas N A. J Controlled Release, 1987, 5(1): 37~42.
- [18] Dokoumetzidis A, Papadopoulou V, Macheras P. Pharm Res, 2006, 23(2): 256~261.
- [19] Patel A S, Soni T, Thakkar V, Gandhi T. J Pharm Bioallied Sci, 2012, 4(1): S50-S53.

Synthesis of A Intelligent Drug Release Controlled Material and the Study of the Drug Release *in vitro*

XU Shuang-jie, GUO Ming* , SHAO Yan, WU Rong-hui, ZENG Chu-chu

(School of Science, Zhejiang Agricultural & Forestry University, Lin'an 311300, China)

Abstract: In this paper, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), hydrogenated soybean phospholipid (HSPC) and distearyl ethanolamine-polyethylene glycol 2000 (DSPE-PEG2000) were used as raw material, use of reverse phase evaporation method to prepare a new type of intelligent drug controlled release polymer material which encapsulates the active ingredient berberine of traditional Chinese medicine coptis (berberine thermosensitive liposomes). The morphology and property of the product were characterized by Transmission Electron Microscope (TEM), UV spectrophotometer (UV), Zeta potential and Phase Analysis Light Scattering (ZetaPALS) and Differential Scanning Calorimeter (DSC). The release rule *in vitro* of the product was studied as well. The experimental results showed that the thermosensitive liposomes with a particle of berberine were synthesized successfully. Confirmed that the size of the product is 311 nm, the phase transition temperature is 317.35 K, the effect that the temperature-sensitive liposome encapsulates the berberine is good, the encapsulation efficiency was 74%, *in vitro* release kinetics model of the berberine thermosensitive liposomes accorded with Ritger-Peppas equation.

Key words: Controlled drug release; Polymer material; Liposome; Thermosensitive; Drug release *in vitro*