

· 论著 ·

共载阿霉素和依克立达的 PLGA 纳米粒的制备及表征

陈大中, 高洁, 解方园, 张翮, 鲁莹, 邹豪, 钟延强 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] **目的** 建立药物测定方法,并制备共载阿霉素和依克立达的 PLGA 纳米粒。**方法** 利用紫外分光光度法(UV)和高效液相色谱法(HPLC)分别建立阿霉素和依克立达的测定方法;采用纳米沉淀法制备共载纳米粒,通过调节两药的投药比,优化处方,考察纳米粒的粒径、形态、包封率、载药量以及体外释放。**结果** 阿霉素在 1~40 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内线性关系良好,标准曲线回归方程为 $A=0.021C+0.002$, $r=0.9995$; 依克立达在 0.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内线性关系良好,标准曲线回归方程为 $A=120742.4626C+1974.5704$, $r=1.0000$;通过处方优化,共载纳米粒的粒径约为 50 nm,分布均一,呈圆形,阿霉素和依克立达的包封率分别为 56.58%、51.66%,载药量分别为 1.48%、1.85%,两药摩尔比约为 1:1;体外释放缓慢。**结论** 分别建立了方便快捷、结果准确、重复性好的阿霉素和依克立达的检测方法,并且制备了分散性好、粒径较小的纳米粒,为后续实验提供基础。

[关键词] 阿霉素;依克立达;纳米粒;紫外分光光度法;高效液相色谱法

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0219-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.007

Preparation and characterization of co-delivery of doxorubicin and elacridar in nanoparticles

CHEN Dazhong, GAO Jie, XIE Fangyuan, ZHANG He, LU Ying, ZOU Hao, ZHONG Yanqiang (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To establish methods for the determination of doxorubicin and elacridar, and prepare PLGA nanoparticles for the co-delivery of doxorubicin and elacridar. **Methods** Ultraviolet spectrophotometry (UV) and high performance liquid chromatography (HPLC) were used to establish the determination method of doxorubicin and elacridar, respectively; co-delivery nanoparticles system was prepared by nanoprecipitation method, and optimizing the prescription was by adjusting the dosage ratio of the two drugs to investigate the particle size, morphology, encapsulation efficiency (EE), drug loading (DL) and *in vitro* release. **Results** The linearity of doxorubicin was better in the rang of 1 to 40 $\mu\text{g/ml}$, $A=0.021C+0.002$, $r=0.9995$; the linearity of elacridar was better in the rang of 0.5 to 100 $\mu\text{g/ml}$, $A=120742.4626C+1974.5704$, $r=1.0000$; the particle size was about 50 nm; transmission electron microscope (TEM) showed that nanoparticles were round in shape and had a good dispersion; EE of doxorubicin and elacridar were 56.58%、51.66%, respectively, DL of doxorubicin and elacridar were 1.48%、1.85%, respectively, the molar ratio of two drugs was about 1:1; the nanoparticles released slowly *in vitro*. **Conclusion** The established methods of doxorubicin and elacridar were convenient and efficient, accurate and repeatable. The Co-delivery nanoparticles system was well dispersion and smaller size, which could be used for further studies.

[Key words] doxorubicin; elacridar; nanoparticles; UV; HPLC

肿瘤是当前人类健康主要的威胁之一,临床治疗效果不理想,常常出现复发和转移。有研究显示,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤发生、

发展、耐药、复发和转移的关键因素^[1]。因此,靶向杀伤 CSCs 为肿瘤的治疗提供了新的思路。CSCs 具有多药耐药(multidrug resistance, MDR)的特点,产生耐药的主要原因是 CSCs 过表达 ABC 转运蛋白,该转运蛋白能够将进入细胞内的化疗药物排出细胞外,从而降低了药物的治疗效果^[2,3]。因此,抑制 ABC 转运蛋白的过表达能够降低 CSCs 的耐药性,更好地发挥化疗药物的抗肿瘤作用。依克立达(elacridar, ELC)是第三代 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)抑制剂,能够抑制 ABC 转运蛋白

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81573376)

[作者简介] 陈大中,硕士研究生.研究方向:纳米药物靶向肿瘤研究.E-mail: dzxwj7@163.com

[通讯作者] 钟延强,教授,博士生导师.研究方向:生物大分子药物缓控释及靶向递释.Tel: (021)81871285; Email: yqzhong68@163.com

ABCB1 和 ABCG2^[4-6]。有研究发现,将 ELC 和化疗药物联用能够提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,增强药物对肿瘤的抑制作用^[7,8]。Planting 等^[9]对 ELC 和阿霉素(doxorubicin, DOX)联合治疗晚期实体瘤进行了临床 I 期研究,研究结果显示,ELC 在体内外都可抑制 P-gp 的活性,且副作用较小,与 DOX 联用时,虽然在一定剂量下,药物的相互作用增加了对血液系统的毒性,但能够使得 DOX 对大多数肿瘤类型具有理想的临床治疗效果。然而普通的联用策略存在很多缺陷,往往无法达到协同比例,不能发挥最佳的治疗效果。纳米给药系统的出现为药物联用策略提供了新的方法,利用纳米载体可以将两种药物同时递送到肿瘤部位,使得两种药物对肿瘤的治疗实现同步化。

本研究采用聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA)为纳米载体,共载 DOX 和 ELC 两种药物,对纳米粒的制备工艺以及药物的含量测定进行研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器 MS205DU 十万分之一电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),高效液相色谱仪 LC-20A(日本岛津公司),C₁₈反相色谱柱(迪马公司,250 mm×4.6 mm,5 μm),透射电子显微镜(日本 JEOL 公司),Zetasizer nano ZS 激光粒度分析仪(英国 Malvern 公司),超纯水系统(美国 Barnstead 公司),SK 3300LH 超声波清洗器(上海市科导超声仪器有限公司),高速离心机(德国 Eppendorf 公司),冷冻干燥机(美国 Labconco 公司),紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司),MaxQ6000 恒温振荡培

养箱(美国 Thermo 公司)。

1.2 材料 盐酸阿霉素(大连美仑有限公司),依克立达(南京康满林化工实业有限公司),PLGA(M_w 24 000~38 000,美国 Sigma 公司),D-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS,美国 Sigma 公司),超滤离心管(NMWL 10000,德国默克公司),透析袋(MWCO 3500,上海绿鸟科技发展有限公司),透析管(MWCO 8 000-10 000,美国 Spectra/Por 公司),甲醇和乙腈是色谱纯(美国 Sigma 公司),其余试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 阿霉素含量测定方法的建立

2.1.1 储备液的配制 精密称取 DOX 原料药 5 mg 置 25 ml 容量瓶中,用 90% 乙腈水溶液定容至刻度线,配制成浓度为 200 μg/ml 的储备液。

2.1.2 特异性实验 分别制备以下样品:A、空白纳米粒提取液;B、精密量取 DOX 标准品;C、空白纳米粒加 DOX 提取液(具体制备过程为:A、取 100 μl 空白纳米粒加 900 μl 90% 乙腈水溶液,超声,离心,取上清;B、精密量取一定量的 DOX 标准品溶液,并用 90% 乙腈水溶液稀释至 10 μg/ml;C、取 100 μl 空白纳米粒加入适量 DOX 标准品溶液,补加 90% 乙腈水溶液至 1 ml,使 DOX 的浓度为 10 μg/ml,超声,离心,取上清液),以 90% 乙腈水溶液为空白对照在 200~800 nm 波长范围内利用紫外分光光度计进行波长扫描,记录光谱图,见图 1。结果显示,DOX 在 480 nm 波长处有较大吸收,且空白纳米粒无干扰,因此选择 480 nm 为检测波长。

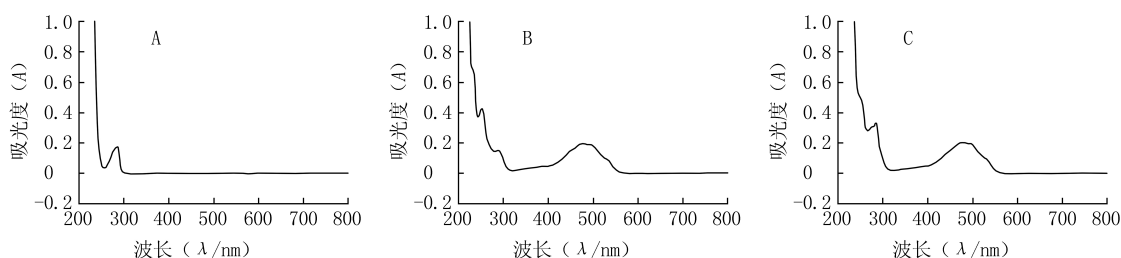


图 1 DOX 特异性考察光谱图

A. 空白纳米粒提取液;B. DOX 标准品;C. 空白纳米粒加 DOX 提取液

2.1.3 标准曲线的建立 分别精密量取 DOX 储备液 25、50、100、300、500、1 000 μl 置 5 ml 容量瓶中,用 90% 乙腈水溶液定容至刻度线,配制成浓度为 1、2、4、12、20、40 μg/ml 的系列标准溶液,以 90% 乙腈水溶液为空白对照在 480 nm 波长下测定各标准溶液的吸光度值。以吸光度值 A 对 DOX 的

质量浓度 C(μg/ml)进行线性回归,其回归方程为 $A=0.021 C+0.002$, $r=0.999 5$,标准曲线见图 2,结果表明,在 1~40 μg/ml 浓度范围内 DOX 的浓度与吸光度值的线性关系良好。

2.1.4 精密度和准确度的测定 以 200 μg/ml 储备液为母液分别配制低(2 μg/ml)、中(10 μg/ml)、

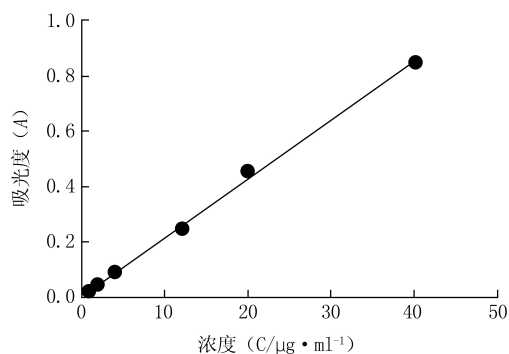


图2 DOX的标准曲线

高(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)3个浓度,每个浓度5份样品。按照“2.1.3”中的测定方法,在同一天内不同时间点测定3个浓度的吸光度值,考察其日内精密度;连续测定3d,考察其日间精密度。并将测定的浓度与理论浓度作比较,考察方法的准确度。

实验结果显示,DOX低、中、高3个浓度的日内精密度分别为1.02%、1.44%、0.59%,准确度在100%~103%之间;日间精密度分别为1.56%、1.23%、0.82%,准确度在100%~105%之间,变化值均在允许范围内,表明该紫外分光光度法符合样品的体外测定要求。

2.1.5 提取回收率试验 取空白纳米粒和200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 储备液配制提取回收率实验样品,分别配制低(2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、中(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、高(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)3个

浓度,每个浓度5份样品。按照“2.1.3”中的测定方法测定样品的吸光度值,计算回收率。结果显示,低、中、高3个浓度的回收率分别为98.22%、100.66%、99.72%,且 $\text{RSD}<3\%$,因此该测定方法符合实验要求。

2.2 依克立达含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱: C_{18} 反相色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(70:30, pH=3.0);检测波长:257 nm;流速:1.2 ml/min;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;进样量:20 μl 。

2.2.2 储备液的配制 精密称取 ELC 原料药5 mg置50 ml容量瓶中,用甲醇定容至刻度线,配制浓度为100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的储备液。

2.2.3 特异性实验 分别制备以下样品:A、空白纳米粒提取液;B、精密量取 ELC 标准品;C、空白纳米粒加 ELC 提取液(具体制备过程为:A、取100 μl 空白纳米粒加900 μl 90%乙腈水溶液,超声,离心,取上清液;B、精密量取一定量的 ELC 标准品溶液,并用90%乙腈水溶液稀释至10 $\mu\text{g}/\text{ml}$;C、取100 μl 空白纳米粒加入适量 ELC 标准品溶液,补加90%乙腈水溶液至1 ml,使 ELC 的浓度为10 $\mu\text{g}/\text{ml}$,超声,离心,取上清液),依次取样20 μl 进样检测,记录色谱图,见图3。从图中可以看出 ELC 在该色谱条件下保留时间约为5 min,峰形良好,纳米材料对 ELC 的色谱峰没有影响。

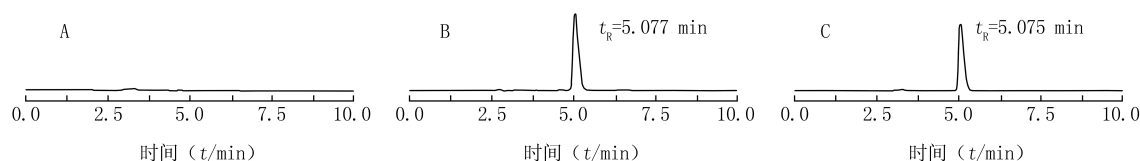


图3 ELC特异性考察色谱图(t_R 表示保留时间)

A. 空白纳米粒提取液;B. ELC标准品;C. 空白纳米粒加 ELC 提取液

2.2.4 标准曲线的建立 分别精密量取 ELC 储备液25、50、125、250、500、1 000、2 500、5 000 μl 置5 ml容量瓶中,用90%乙腈水溶液定容至刻度线,配制成浓度为0.5、1、2.5、5、10、20、50、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的系列标准溶液,按照“2.2.1”项下条件取样检测峰面积。以峰面积A对 ELC 的质量浓度C($\mu\text{g}/\text{ml}$)进行线性回归,其线性回归方程为 $A=120742.4626C+1974.5704$, $r=1.0000$,标准曲线见图4,结果表明,ELC在浓度为0.5~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.5 精密度和准确度的测定 取 ELC 储备液分别配制低(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、中(5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、高(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)3

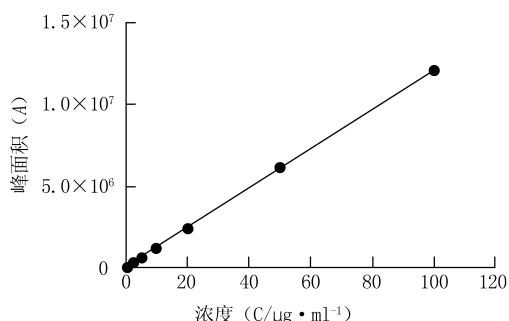


图4 ELC的标准曲线

个浓度,每个浓度5份样品。按照“2.2.1”中的色谱条件,在同一天内不同时间点测定3个浓度的峰面

积,考察其日内精密密度;连续测定3 d,考察其日间精密密度。并将测定的浓度与理论浓度做比较,考察方法的准确度。

实验结果显示,ELC低、中、高3个浓度的日内精密密度分别为1.70%、1.35%、1.53%,准确度在98%~100%之间;日间精密密度分别为1.79%、1.15%、1.42%,准确度在99%~102%之间,变化值均在允许范围内,符合HPLC体外样品测定要求。

2.2.6 提取回收率试验 取空白纳米粒和ELC储备液分别配制低(1 μg/ml)、中(5 μg/ml)、高(50 μg/ml)3个浓度,每个浓度5份样品。按照“2.2.1”中的色谱条件测定样品的峰面积,计算回收率。结果显示,低、中、高3个浓度的回收率分别为98.63%、98.78%、99.22%,且RSD<2%,该测定方法符合实验要求。

2.3 共载DOX和ELC PLGA纳米粒的制备

2.3.1 制备工艺 采用纳米沉淀法制备载药纳米粒^[10,11]。精密称取一定量的盐酸阿霉素溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,在搅拌下加入足量的三乙胺脱盐酸,再称取PLGA、TPGS和ELC溶于DMF中,超声使其溶解,并与脱盐酸后的DOX混合;在搅拌下,用1 ml注射器将上述混合溶液缓慢加入到100 ml 0.03%(W/V)的TPGS水溶液中,搅拌5 h。透析除去有机溶剂,并将纳米混悬液倒入超滤离心管中,3 500 r/min离心15 min,去离子水洗涤并离心3次,除去未包裹的药物和多余的TPGS,得到共载纳米粒,4℃储存备用或者冷冻干燥保存。

2.3.2 包封率和载药量的测定 取一定量的纳米混悬液倒入超滤离心管中超滤离心,3 500 r/min,离心15 min,再用去离子水洗涤后离心,重复3次,得到去除游离药物的纳米粒,将其定量至3 ml,取

200 μl 纳米粒加入到800 μl 90%乙腈水溶液中超声10 min,破乳,过0.45 μm微孔滤膜,分别用UV法和HPLC法测定DOX和ELC的含量;再取2.5 ml 纳米粒冷冻干燥,称得纳米粒的质量。包封率(EE)=纳米粒包载药物的质量/投药量×100%;载药量(DL)=纳米粒包载药物的质量/载药纳米的总质量×100%。

2.3.3 处方优化 根据前期体外细胞学实验筛选出DOX与ELC对肝癌细胞和肝癌干细胞的协同比例摩尔比为1:1,因此通过改变DOX与ELC的投药比例,达到协同比例。分别固定DOX与ELC的投药量,改变另一个药物的投药量,通过比较包封率、载药量以及协同比例选出最佳处方。表1显示了不同组别下载药纳米粒的粒径(size)、多分散系数(PDI)和Zeta电位。由表2结果可知,当固定DOX的投药量,降低ELC的投药量时,ELC的载药量降低;固定ELC的投药量,降低DOX的投药量时,DOX的包封率变化不明显,但载药量由4.05%降到1.76%。最终,当DOX和ELC的投药质量比为2.5:3时,两药的包封率和载药量分别为56.58%、51.66%和1.48%、1.85%,且药物摩尔比约为1:1,满足实验的后续要求。

表1 处方优化各组纳米粒的粒径、PDI和Zeta电位($\bar{x} \pm s, n=3$)

DOX : ELC (m : m)	粒径 (nm)	PDI	Zeta 电位 (mV)
5 : 5	55.41±4.04	0.091±0.032	-20.83±1.56
5 : 4	60.67±7.62	0.125±0.042	-19.90±2.36
5 : 2.5	62.12±1.21	0.132±0.008	-17.77±3.35
2.5 : 2.5	55.06±2.90	0.098±0.042	-24.82±2.27
2.5 : 3	47.78±4.68	0.169±0.029	-15.60±0.91

表2 处方优化各组纳米粒的包封率和载药量($\bar{x} \pm s, n=3$)

DOX : ELC (m : m)	DOX		ELC		DOX : ELC (mol : mol)
	EE(%)	DL(%)	EE(%)	DL(%)	
5 : 5	73.01±29.68	4.14±0.90	38.18±1.43	2.13±0.46	1 : 0.52
5 : 4	75.12±6.20	4.72±0.44	32.11±2.98	1.69±0.04	1 : 0.32
5 : 2.5	67.59±5.18	4.05±0.48	53.7 ±1.34	1.75±0.02	1 : 0.39
2.5 : 2.5	67.23±15.85	1.76±0.36	50.66±7.73	1.29±0.22	1 : 0.74
2.5 : 3	56.58±9.58	1.48±0.04	51.66±9.24	1.85±0.24	1 : 1.10

2.3.4 粒径分布和形态学考察 取共载纳米粒100 μl,用去离子水稀释至1 ml,用Zetasizer nano ZS激光粒度分析仪测定其粒径和Zeta电位。由图5可知共载纳米粒的粒径在50 nm左右,Zeta电位

分布在-16 mV附近。采用该方法制备出的纳米粒粒径均一,分布均匀,符合后续实验的要求。

将纳米粒用2%磷酸铈负染法进行染色后,置于透射电镜下观察其形态。如图6所示,纳米粒分

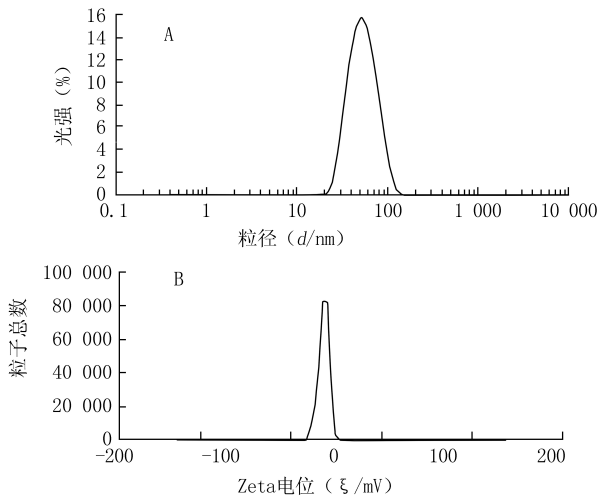


图5 纳米粒径分布图(A)和电位分布图(B)

布均匀,呈圆形,空白纳米粒的粒径为90 nm左右,共载纳米粒的粒径在50 nm左右,结果与Zetasizer nano ZS 激光粒度分析仪测定结果一致。

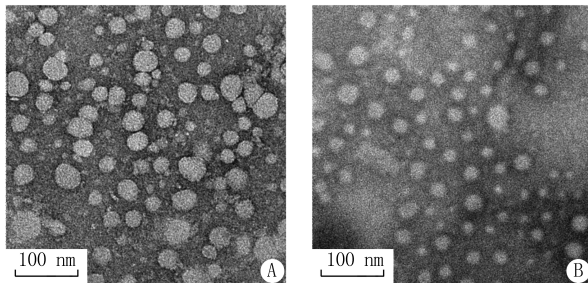


图6 空白纳米粒(A)和共载纳米粒(B)的透射电镜图

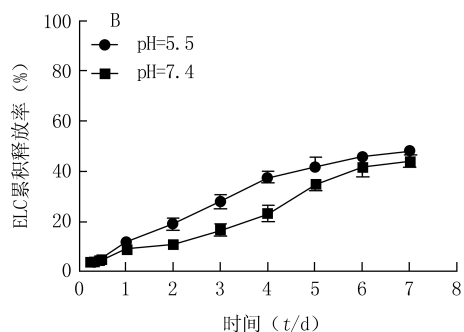
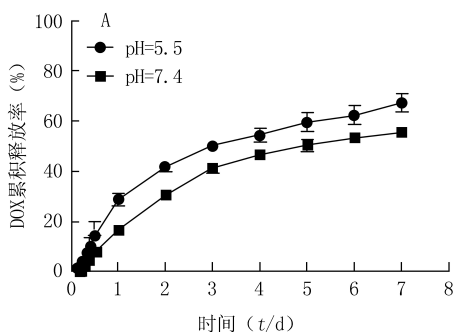


图7 共载纳米粒的体外释放曲线图
A. DOX ; B. ELC

率也高于 ELC 的累积释放率;此外,DOX 和 ELC 在 pH5.5 条件下的释放速度均比 pH7.4 条件下快,表明共载纳米粒在血液环境(pH7.4)中释放缓慢,能够降低药物的毒性,而在肿瘤微环境(pH5.5)中释放较快,能提高肿瘤中药物的蓄积,增强药物的杀伤作用。

2.3.5 共载纳米粒体外释放试验 取1 ml 新制备的共载纳米粒置透析管中;PBS 缓冲溶液中加入0.1% 吐温-80,并用磷酸将其 pH 值分别调至 pH7.4 和 pH5.5,以模拟血液环境和肿瘤微环境的 pH 值;再将含有共载纳米粒的透析管分别置于20 ml不同 pH 值的 PBS 缓冲溶液中,置恒温振荡培养箱中,温度和振荡速度分别为 37 °C,100 r/min。分别在 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 以及 1、2、3、4、5、6、7 d 时间点处取释放介质 2 ml,并补加 2 ml 相对应的释放介质,测定各时间点的样品浓度,计算药物的累积释放率并绘制释放曲线。

图7是共载纳米粒的体外释放曲线图。图7A显示的是共载纳米粒中 DOX 在 pH5.5 和 pH7.4 条件下的释放趋势,从图中可以看出其释放趋势较为一致,但在 pH5.5 条件下的释放速率较快,累积释放率明显高于在 pH7.4 条件下的释放率,约在 5 d 后达到释放平台,DOX 在 pH5.5 和 pH7.4 条件下 7 d 后的累积释放率分别为 $(67.42 \pm 3.44)\%$ 和 $(55.62 \pm 1.74)\%$;由图7B可知共载纳米粒中 ELC 在 pH5.5 和 pH7.4 条件下的累积释放率约在 5 d 后达到释放平台,但在 pH5.5 条件下的累积释放率较高,释放较快,ELC 在 pH5.5 和 pH7.4 条件下 7 d 后的累积释放率分别为 $(48.41 \pm 1.14)\%$ 和 $(44.21 \pm 2.30)\%$ 。综合分析得出,在 pH5.5 和 pH7.4 条件下,共载纳米粒中 DOX 的释放速度均快于 ELC 的释放速度,且 7 d 后 DOX 的累积释放

3 讨论

当前肿瘤治疗是肿瘤研究的热点领域,如何彻底地治愈肿瘤成为研究的关键。本研究利用纳米材料共载化疗药物和 P-gp 抑制剂联用的策略,通过抑

(下转第 251 页)

量、反应温度、反应时间等^[9,10]。为使测定结果可靠,笔者对显色反应条件,包括5%苯酚溶液用量、硫酸加入量、显色温度和规定温度下水浴时间等进行考察,各考察因素对测定结果均有一定影响。实验时,应注意严格按考察选定的条件进行试验。苯酚-硫酸法对有机物十分敏感,供试品溶液制备和测定过程应注意避免有机物的污染,如不宜使用易产生纤维的物质擦拭移液管口、烧杯和比色皿等。另外,应注意硫酸的纯度,笔者实验时曾用某厂的分析纯硫酸,加入参比管后参比液本应无色的却显微红色,经更换其它厂家硫酸后实验得以继续,提示硫酸中的杂质对显色反应有影响。

综上所述,通过方法学效能指标(线性关系、稳定性、重复性、回收率等)的验证,表明苯酚-硫酸法可以用于蒲地灌肠液总多糖的含量测定,且技术操作简单,稳定性好,经济可行,结果准确可靠。

【参考文献】

[1] 马新方,李勇.鱼腥草多糖体内抗氧化活性研究[J].中医研

究,2011,24(2):19-20.

- [2] 吴红森,王晓鹏,王磊.鱼腥草多糖的抑菌作用[J].中国野生植物资源,2012,31(5):24-26.
- [3] 季晓,宣槐斌,黄宝康.明党参活性成分及药理作用研究进展[J].药学实践杂志,2015,33(2):102-105.
- [4] 杜柯,孙润广,赵凯,等.柴胡多糖的结构和抗氧化活性分析[J].生物加工过程,2011,9(4):45-48.
- [5] 张彦丽,阿布都热合曼·合力力,阿依吐伦·斯马义.苯酚-硫酸法测定维吾尔药昆仑雪菊多糖含量的研究[J].药物分析杂志,2010,30(11):2205-2207.
- [6] 韩丹,王艳萍,毕亚静,等.白芨多糖提取方法的优选及其理化性质研究[J].药学实践杂志,2013,31(1):35-37.
- [7] 余学英,常明泉,陈芳,等.萘酚染色法测定维地红涂剂中多糖的含量[J].药学实践杂志,2014,32(5):352-356.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2015年版四部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:374-377.
- [9] 屠婕红,陈伟光,王照雷,等.天花粉多糖的单糖组成分析及不同采收期多糖含量比较[J].中国现代应用药学,2011,28(7):666-668.
- [10] 吴明侠,崔永霞,王晶娟,等.野菊花中总多糖提取条件的研究[J].中国现代应用药学,2011,28(2):133-136.

【收稿日期】 2016-02-17 【修回日期】 2016-07-19

【本文编辑】 顾文华

(上接第223页)

制P-gp的活性,降低细胞对化疗药物的外排作用,增加化疗药物在肿瘤细胞内的蓄积,以期达到更好的抑制肿瘤的效果。

本研究首先建立了DOX和ELC两种药物的体外分析方法,为纳米粒的包封率和载药量的测定提供了研究基础。采用纳米沉淀法成功制备了共载DOX和ELC的PLGA纳米粒,其粒径在50nm左右,分布均匀,通过处方优化,使纳米粒装载的两种药物达到最佳协同比例。后续药效学研究还需通过体外细胞实验和体内抗肿瘤实验进一步考察。

【参考文献】

- [1] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. Nature, 2001, 414(6859):105-111.
- [2] Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening[J]. Cell, 2009, 138(4):645-659.
- [3] Cojoc M, Mäbert K, Muders MH, et al. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms[J]. Semin Cancer Biol, 2014, 31:16-27.
- [4] Hubensack M, Müller C, Höcherl P, et al. Effect of the ABCB1 modulators elacridar and tariquidar on the distribution of paclitaxel in nude mice[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(5):597-607.
- [5] Karla PK, Earla R, Boddu SH, et al. Molecular expression and functional evidence of a drug efflux pump (BCRP) in hu-

man corneal epithelial cells[J]. Curr Eye Res, 2009, 34(1):1-9.

- [6] Nieto Montesinos RM, Beduneau A, Lamprecht A, et al. Liposomes co-loaded with elacridar and tariquidar to modulate the P-glycoprotein at the blood-brain barrier[J]. Mol Pharm, 2015, 12(11):3829-3838.
- [7] Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, et al. Simultaneous delivery of doxorubicin and GG918 (Elacridar) by new polymer-lipid hybrid nanoparticles (PLN) for enhanced treatment of multidrug-resistant breast cancer [J]. J Control Release, 2006, 116(3):275-284.
- [8] Singh MS, Lamprecht A. Cargoes P-gp inhibitors via nanoparticle sensitizes tumor cells against doxorubicin [J]. Int J Pharm, 2015, 478(2):745-752.
- [9] Planting AST, Sonneveld P, Gaast AVD, et al. A phase I and pharmacologic study of the MDR converter GF120918 in combination with doxorubicin in patients with advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(1):91-99.
- [10] Cheng J, Teplý BA, Sherifi I, et al. Formulation of functionalized PLGA-PEG nanoparticles for *in vivo* targeted drug delivery[J]. Biomaterials, 2007, 28(5):869-876.
- [11] Zhu H, Chen H, Zeng X, et al. Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance[J]. Biomaterials, 2013, 35(7):2391-2400.

【收稿日期】 2017-01-18 【修回日期】 2017-03-31

【本文编辑】 顾文华