

中图分类号: R917; R971⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0006-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.002



PLGA - Tf 纳米递药系统合成及防滥用性能评价*

田金明¹, 谢莉¹, 唐华², 彭金林¹, 朱小康¹, 陈竹^{2△}

(1. 西南大学药学院, 重庆 400716; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品
质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介: 陈竹, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药品质量标准研究与评价。重庆市食品药品检验检测研究院化学室主任, 国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室副主任。主持和参与省部级科研项目 10 余项; 发表论文 13 篇, 其中 SCI 论文 4 篇; 获重庆市人民政府技术发明奖二等奖。



摘要: 目的 探讨转铁蛋白(Tf)修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)作为药物递送系统负载芬太尼结构类似物阿拉斯汀的制备条件, 并评估纳米制剂的体外稳定性、生物相容性及防滥用性能。方法 采用分步合成法合成 PLGA - Tf[®]Era, 考察 PLGA - Tf 与阿拉斯汀的质量比对粒径和聚合物分散性指数(PDI)的影响。采用透射电子显微镜检测 PLGA - Tf[®]Era 的形貌, 采用马尔文激光粒度仪检测粒径, 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳银染试验进行结构表征。体外检测 PLGA - Tf[®]Era 7 d 内在不同介质[水、磷酸盐缓冲液(PBS)、胎牛血清(FBS)、RPMI - 1640 培养基]中的稳定性, 在乙醇和酸性水溶液(pH 5.1)中的提取率, 以及 25, 50, 100, 200, 400 μg / mL PLGA - Tf[®]Era 溶血的发生情况。结果 制备 PLGA - Tf[®]Era 的最优条件为 PLGA - Tf 与阿拉斯汀的质量比为 10:1, 平均粒径为 122 nm, 包封率为 82.20%, 载药量为 14.82%。结构表征试验结果显示, Tf 和阿拉斯汀成功装载。透射电子显微镜检查结果显示, PLGA - Tf[®]Era 形态规整, 呈圆球形或类球形, 分散性良好, 无团聚现象。体外检测结果显示, PLGA - Tf[®]Era 7 d 内在不同介质(水、PBS、FBS、RPMI - 1640 培养基)中的粒径和 PDI 均无明显变化, 能维持形态不变; 给药浓度低于 100 μg / mL 时的溶血发生率较低, 生物安全性较好; PLGA - Tf[®]Era 在酸性水溶液(pH 5.1)和乙醇中提取 12 h 后的提取率仍低于 21%。结论 合成的 PLGA - Tf[®]Era 粒径适宜、载药量高、性能稳定, 可用于防止芬太尼类药物的滥用。

关键词: 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 转铁蛋白; 阿拉斯汀; 溶血率; 体外稳定性; 防滥用

Synthesis and Anti - Abuse Performance Evaluation of PLGA - Tf Nano Drug Delivery System

TIAN Jinming¹, XIE Li¹, TANG Hua², PENG Jinlin¹, ZHU Xiaokang¹, CHEN Zhu²

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing, China 400716; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA
Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To investigate the preparation conditions of transferrin (Tf) - modified poly (lactic - co - glycolic acid) copolymer (PLGA) as a drug delivery system loaded with fentanyl analogues erastin, and to evaluate the stability, biocompatibility, and abuse - deterrent properties of the nanosystem *in vitro*. **Methods** The PLGA - Tf[®]Era was synthesized by the stepwise synthesis method. The effect of the mass ratio of PLGA - Tf to erastin on particle size and polydispersity index (PDI) was investigated. The morphology of PLGA - Tf[®]Era was detected by transmission electron microscopy. The particle size was detected by the Malvern laser particle size analyzer, and the structure was characterized by the sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis silver staining test. The stability of PLGA - Tf[®]Era in different media [water, phosphate - buffered saline (PBS), fetal bovine serum (FBS), RPMI - 1640 medium] within 7 d was detected *in vitro*, the extraction rate in ethanol and acidic aqueous solution (pH 5.1) and the incidence of hemolysis of 25, 50, 100 200, 400 μg / mL PLGA - Tf[®]Era were detected. **Results** The optimal preparation conditions for PLGA - Tf[®]Era were as follows: the mass ratio of PLGA - Tf to erastin was 10:1, the average particle size was 122 nm, the encapsulation efficiency was 82.20%, and the drug loading was 14.82%. The structural characterization test results showed that Tf and erastin were successfully loaded. Transmission electron microscopy examination

* 基金项目: 重庆市科学技术局科研机构绩效激励引导专项项目 [cstc2022jxjl120003]; 国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室开放课题 [NPKF - 2021 - 03]。

第一作者: 田金明, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为药学, (电话)023 - 68251225(电子信箱)2378040003@qq.com。

△ 通信作者: 陈竹, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药品质量标准与药品评价, (电话)023 - 86072738(电子信箱)chen-zhu@cqifdc.org.cn。

results showed that PLGA - Tf[®]Era had a regular morphology, appearing spherical or quasi - spherical, with good dispersibility and no agglomeration phenomenon. The *in vitro* test results showed that the particle size and PDI of PLGA - Tf[®]Era in different media (water, PBS, FBS, RPMI - 1640 medium) did not show significant changes within 7 d, and the morphology remained unchanged. When the drug concentration was below 100 $\mu\text{g} / \text{mL}$, the incidence of hemolysis was low, and the biological safety was good. The extraction rate of PLGA - Tf[®]Era was still lower than 21% after 12 h of extraction in the acidic aqueous solution (pH 5.1) and ethanol. **Conclusion** The synthesized PLGA - Tf[®]Era has suitable particle size, high drug loading capacity, and stable performance, which can be used to prevent the abuse of fentanyl - like drugs.

Key words: poly (lactic - co - glycolic acid) copolymer; transferrin; erastin; hemolysis rate; *in vitro* stability; anti - abuse

芬太尼是一种合成的亲脂性苯基哌啶阿片类激动剂,主要用作镇痛和全身麻醉的辅助用药^[1]。芬太尼起效快,脂溶性较高,能快速渗透血脑屏障,治疗指数是吗啡的80~100倍,易诱发嗜睡、呕吐等药品不良反应(ADR)^[2]。目前,芬太尼类药物滥用已成为全球的公共卫生问题^[3-5]。开发具有防滥用性能的芬太尼类制剂对改善其ADR,降低滥用风险具有积极作用。通过纳米制剂技术将药物结合在载体表面或直接将药物包裹在载体内部,制备防滥用制剂,是麻醉类药品防滥用的发展方向。将芬太尼类麻醉药品制成纳米制剂,可精准控制药物的释放速率,减少药物在其他非靶器官的分布,从而减少患者潜在的成瘾性和ADR风险。聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是美国食品和药物管理局(FDA)批准使用的药物递送载体,也是目前广泛使用的可生物降解材料之一,其生物相容性良好^[6-9]。转铁蛋白(Tf)是血浆中存在的含铁蛋白,以复合物的形式转运体内的铁,能靶向血脑屏障中高表达的转铁蛋白受体1(TfR1)。将Tf偶联脂质体或纳米颗粒是目前开发脑靶向治疗药物的主要策略^[10-12]。PLGA作为载体有高分子聚合物特性,在水和乙醇中呈黏稠状,可进一步减缓芬太尼类麻醉药品的释放速度。Tf的修饰作用赋予了该纳米制剂脑靶向功能,提高了生物利用度,进一步降低了滥用风险。芬太尼为管制药品^[13-14],获取难度较大,其结构为4-丙酰苯胺取代哌啶类结构。阿拉斯汀的结构与芬太尼的结构有相似之处,中心有一个哌嗪结构,在哌嗪结构的两边有取代的芳香环,两者主要官能团在空间结构上也有相似之处。阿拉斯汀在水中的溶解度为0.25 mg/mL,与芬太尼的溶解度(0.20 mg/mL)相似。故本研究中以Tf修饰的PLGA为药物载体,负载芬太尼类似物阿拉斯汀,制成能防止常用溶剂快速提取的纳米新剂型,并评估其体外稳定性、生物相容性、防滥用性能。现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试药

仪器:ZEN3700型马尔文激光粒度仪(英国Malvern公司);ELX800型多功能酶标仪(美国Bio-Rad公司);FA2004型分析天平(美国Mettler Toledo公司,精度为万

分之一);HGZF-II-101-3型电热恒温鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司);SZCL-3B2型数显智能控温磁力搅拌器(巩义予华电器有限责任公司);Neofuge型高速离心机(上海力申科学仪器有限公司);ESMB1型迷你金属浴(上海翌圣生物科技有限公司);HT7700型透射电子显微镜(日本Hitachi公司)。

试药:快速银染试剂盒(碧云天生物技术有限公司,产品编号为POO17S);BCA蛋白定量测定试剂盒(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,产品编号为BCA02);PLGA(相对分子质量为7 000~17 000,产品编号为S28517),牛血清Tf(产品编号为40103ES60),均购自上海翌圣生物科技股份有限公司;1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(产品编号为E106172),N-羟基丁二酰亚胺(NHS,产品编号为H109330),阿拉斯汀(产品编号为E126853),均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;N,N-二异丙基乙胺(上海麦克林生物科技有限公司,产品编号为N807281);胎牛血清(FBS,产品编号为E600001),RPMI-1640培养基(产品编号为E600028),磷酸盐缓冲液(PBS,产品编号为E607008),均购自上海生工生物工程股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 合成

PLGA - Tf:将PLGA(83 mg)、NHS(4.8 mg)和1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(8.0 mg)溶于5 mL二氯甲烷,室温下搅拌24 h,离心(转速为10 000 r/min)10 min,弃上清液,得乳白色胶状固体。用乙醚-甲醇(1:1, V/V)洗涤3次,45 °C真空干燥,得白色胶状物PLGA - NHS。将PLGA - NHS溶于2 mL二甲基亚砜(DMSO),边搅拌边依次加入2 mg牛血清Tf、5 mL N,N-二异丙基乙胺,50 °C下搅拌24 h。反应结束后,取下层溶液透析12 h(相对分子质量3 500),得淡黄色液体PLGA - Tf,-60 °C冷冻干燥,得冻干粉,备用。

PLGA - Tf[®]Era:将1 mg PLGA - Tf溶于1 mL水中,将0.1 mg阿拉斯汀溶于3 mL DMSO中,室温下搅拌24 h,透析12 h(相对分子质量3 500),得白色纳米颗粒PLGA - Tf[®]Era。

1.2.2 形貌表征

使用马尔文激光粒度仪测定 PLGA - Tf[®]Era 的水合粒径及其分布。参数设置:温度为 25 °C,溶剂为水溶液,时间为 60 s。室温下精密量取 10 μL PLGA - Tf[®]Era 水溶液(质量浓度为 1 mg / mL),分散在 2 mL 去离子水中,吸取 1 mL 置粒径皿中,将粒径皿放入检测凹槽内检测粒径和分布。使用透射电子显微镜测定 PLGA - Tf[®]Era 的形貌。精密量取 10 μL PLGA - Tf[®]Era 水溶液(质量浓度为 100 μg / mL)滴在铜网中央,自然风干水分,置电镜样品槽中,观察并拍摄样品。

1.2.3 红外光谱(IR)检测

取干燥的阿拉斯汀、PLGA - Tf、PLGA - Tf[®]Era 各 2 mg,加入 100 mg 光学溴化钾(KBr),在研钵中研匀,放入压片机中压成均匀透光的薄片,置样品池中,考察 IR 图谱,扣除背景,选择三点校正法矫正其基线。

1.2.4 银染表征

BCA 定量:精密量取 PLGA - Tf[®]Era 水溶液 2.5 μL,置酶标条中,分别加入蛋白标准液 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 μL,加入 200 mL BCA 检测液,充分摇匀,在 37 °C 摇床上孵育 30 min,待其颜色稳定后转移至多功能酶标仪,于 570 nm 波长下检测其吸光度,通过标准液建立标准曲线,计算 PLGA - Tf[®]Era 中 Tf 的浓度。

PLGA - Tf[®]Era 的结构表征:将 PLGA - Tf[®]Era 以体积比 4:1 加入 5 × loading buffer,混匀,置 97 °C 金属浴进行蛋白变性 10 min,以 5 μg 的上样量在 12.5% 变性聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳(电压为 120 V,电流为 120 mA,时间为 3 h),电泳结束后取出凝胶,依次经过固定、30% 乙醇溶液洗涤、水洗涤、增敏、银染、显色、银染终止液洗涤,然后取出凝胶,平铺在成像仪平台上,设置自动曝光程序后拍照。

1.2.5 载药量与包封率测定

溶液制备:精密量取 PLGA - Tf[®]Era 水溶液 10 μL,加去离子水 2 mL,作为供试品溶液。取阿拉斯汀 10 mg,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加蒸馏水适量,超声(功率为 350 W,频率为 40 kHz)使溶解,放冷,用蒸馏水定容至 10 mL,摇匀,即得每 1 mL 含 1 mg 的标准贮备液。

标准曲线:精密量取标准贮备液适量,分别用水稀释成每 1 mL 含阿拉斯汀 20, 60, 80, 100, 120, 140 ng 的线性标准溶液。以蒸馏水为空白对照,分别进样 500 μL,用紫外分光光度计在室温下于 212 nm 波长处测定吸光度。以线性标准溶液质量浓度为横坐标(X , ng / mL)、吸光度为纵坐标(Y)进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.0145X + 0.0017$ ($r = 0.9996, n = 7$)。

包封率、载药率测定:精密量取 PLGA - Tf[®]Era 水溶液 500 μL,置微量比色皿中,室温下于 212 nm 波长处测定阿拉斯汀的吸光度,通过标准曲线计算纳米载体

包封的阿拉斯汀的质量,记作 W_1 ;将制备的总 PLGA - Tf[®]Era 冷冻干燥 24 h,精密称定质量,记作 W_2 ;收集透析液中纳米载体未包封的阿拉斯汀的质量,冷冻干燥 24 h 后与包封的阿拉斯汀的质量之和记作 W_3 。按公式计算载药量和包封率,载药量(%) = $W_1 / W_2 \times 100\%$,包封率(%) = $W_1 / W_3 \times 100\%$ 。

1.2.6 形态稳定性考察

取 1 mg PLGA - Tf[®]Era,精密称定,均匀分散于 2 mL 去离子水、PBS(pH 7.4)、FBS、RPMI - 1640 培养基中,室温下每 48 h 测定粒径与聚合物分散性指数(PDI)。以水为介质,可考察在无其他干扰因素的情况下,PLGA - Tf[®]Era 自身的稳定性;以 PBS 为介质,其 pH 值和渗透压与人体血液相近,可更好地模拟体内的电解质环境;以 FBS 为介质,其通常用于细胞培养,富含多种蛋白质和其他生物分子,可评估 PLGA - Tf[®]Era 在含有多种生物大分子的复杂介质中的稳定性和相容性;以 RPMI - 1640 培养基为介质,其广泛用于哺乳动物细胞培养,含有细胞生长所需的氨基酸、糖类、维生素等多种成分,可模拟 PLGA - Tf[®]Era 在细胞培养中或体内环境中的稳定性。

1.2.7 不同溶剂中提取率测定

参考《阿片类口服固体仿制药仿制药滥用药学研究技术指导原则(试行)》(2023年(第18号)),通过可提取性研究评估纳米制剂的防滥用性能,考察 PLGA - Tf[®]Era 在乙醇及酸性水溶液(pH 5.1)中的提取率。取 5 mg PLGA - Tf[®]Era,精密称定,分别用 2 mL 乙醇、酸性水溶液(pH 5.1)均匀分散,放置 3, 6, 12 h 后离心(转速为 12 000 r / min)10 min,取上清液,用紫外分光光度计测定上清液中阿拉斯汀的含量。

1.2.8 溶血率测定

采用小鼠摘眼球方式取血,与肝素钠抗凝剂(1:10, V / V)混匀,4 °C 条件下离心(转速为 7 000 r / min)5 min,弃上清血浆部分,得小鼠红细胞。取红细胞 200 μL,用生理盐水按体积比 1:1 混合洗涤 3 次,离心(转速为 7 000 r / min)5 min,用生理盐水将红细胞稀释至 2% 浓度。37 °C 温度下与不同质量浓度(25, 50, 100, 200, 400 μg / mL)的 PLGA - Tf[®]Era 溶液孵育细胞 12 h,采用酶标仪于 405 nm 波长处测定吸光度(A_2)。以曲拉通(X - 100, 溶血率为 100%)作为阳性对照组(吸光度计为 A_1),以 PBS(0 μg / mL)作为阴性对照组。按公式计算溶血率,溶血率(%) = $A_2 / A_1 \times 100\%$ 。

1.3 数据处理

所有试验平行测定 3 次,结果以 $\bar{X} \pm s$ 表示。组间比较采用 GraphPad Prism 8.3 软件进行单因素方差分析(One - way ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结构表征

PLGA - Tf IR 图中, 3 500 ~ 3 100 cm^{-1} 波数出现 N—H 伸缩振动峰, 1 680 ~ 1 630 cm^{-1} 波数出现 C=O 伸缩振动峰, 这是由于 Tf 的氨基和 PLGA 的羧基形成了酰胺键, 表明 Tf 在 PLGA 上成功偶联; PLGA - Tf[®]Era IR 图中, 1 680 cm^{-1} 波数出现 C=O 伸缩振动峰, 1 150 ~ 1 060 cm^{-1} 波数出现 C—O—C 伸缩振动峰, 800 ~ 600 cm^{-1} 波数出现 C—Cl 伸缩振动峰, 表明 Tf 和阿拉斯汀成功装载。详见图 1。采用紫外分光光度计验证纳米颗粒的合成, 发现 Tf 在 275 nm 波长处有紫外吸收峰, PLGA - Tf[®]Era 在 275 nm 波长处也有特征峰出现, 表明 Tf 成功连接。详见图 2。通过十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS - PAGE) 银染试验发现, PLGA - Tf[®]Era 和 Tf 均在 70 000 处出现条带, 表明 PLGA - Tf[®]Era 中含有 Tf。详见图 3。

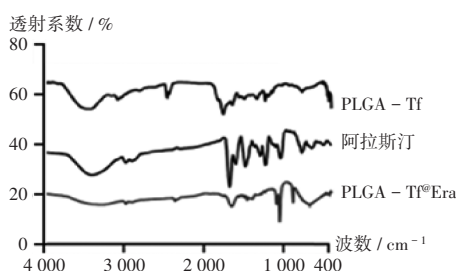


图 1 红外光谱图

Fig. 1 Infrared spectrogram

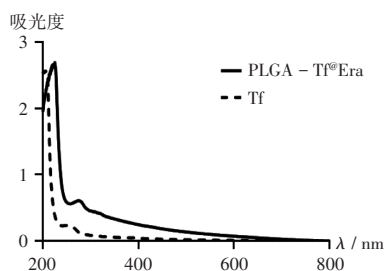


图 2 紫外光谱图

Fig. 2 Ultraviolet spectrogram

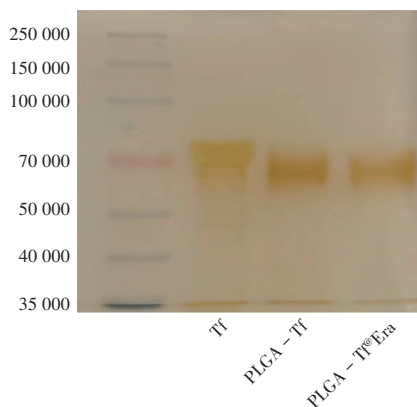
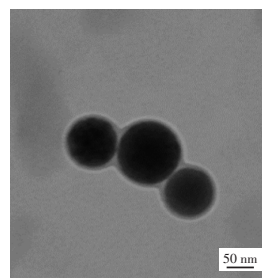


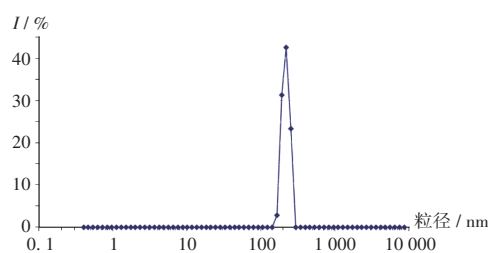
图 3 十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳银染图

Fig. 3 Silver - stained image of SDS - PAGE

采用 TEM 对 PLGA - Tf[®]Era 进行观察, 发现其形态规整, 呈圆球形或类球形, 平均粒径约为 122 nm, 分散性良好, 无团聚现象。详见图 4 A。采用马尔文激光粒度仪检测发现, PLGA - Tf[®]Era 的水合粒径约为 150 nm, 这是受纳米粒表面水分子影响, 使水合粒径略大于 TEM 观测的粒径。详见图 4 B。



A



B

A. 透射电镜图 B. 粒径测定图

图 4 PLGA - Tf[®]Era 的形貌表征

A. Transmission electron microscopy image B. Particle size measurement image

Fig. 4 Morphological characterization of PLGA - Tf[®]Era

2.2 形态稳定性评价

由图 5 可知, PLGA - Tf[®]Era 7 d 内在不同介质 (水、PBS、FBS、RPMI - 1640 培养基) 中的粒径和 PDI 均无明显变化, 能维持形态不变; 值得注意的是, PLGA - Tf[®]Era 表面的 Tf 与血清蛋白粘连, 在刚加入 FBS 时 PLGA - Tf[®]Era 会发生聚集, PDI 也上升到 0.39, 但 2 d 后 PDI 降低, 后期保持稳定, 这可能是由于血清蛋白析出。表明 PLGA - Tf[®]Era 在水及药物转运过程的介质中均有良好的稳定性, 可用于下一步的体内试验。

2.3 安全性评价

由图 6 可知, 当 PLGA - Tf[®]Era 的给药浓度低于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 红细胞基本不发生溶血; 当给药浓度升至 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 溶血率约为 20%, 且 PLGA - Tf[®]Era 在人体内发生溶血的概率随给药浓度的增大而升高。可见, 当给药浓度低于 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的溶血发生率较低, 表明 PLGA - Tf[®]Era 的生物安全性较好。

2.4 可提取性评估

由表 1 可知, 乙醇对阿拉斯汀的提取率普遍高于酸性水溶液 (pH 5.1), 且提取率随提取时间的延长而升高; 经乙醇提取 12 h 后, 提取率仍低于 21%, 表明 PLGA - Tf[®]Era 有制备成芬太尼防滥用剂型的潜力。

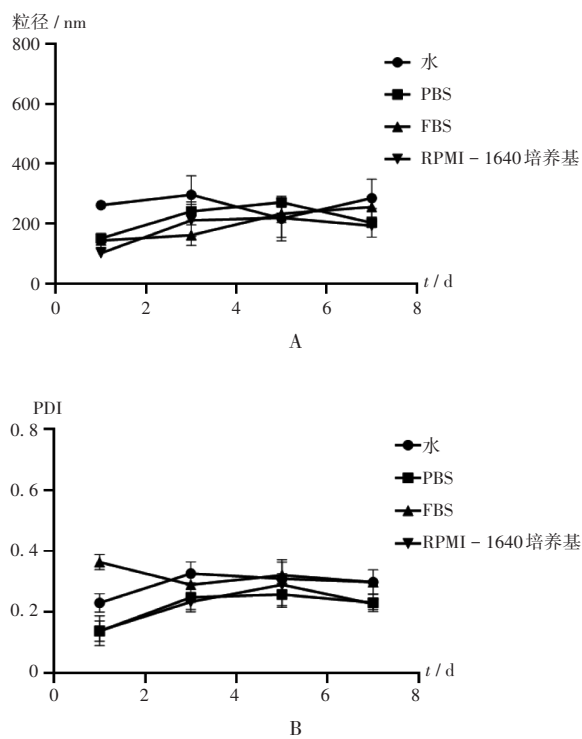


图5 PLGA-Tf@Era在不同介质中的粒径和PDI
A. Particle size B. PDI ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 The particle size and PDI of PLGA-Tf@Era NPS in different media

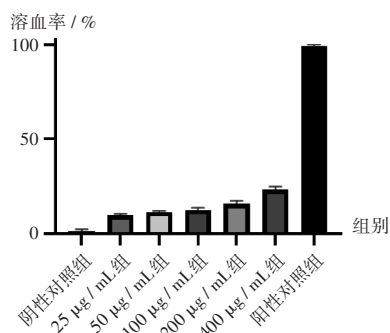


图6 PLGA-Tf@Era的溶血率测定结果 ($n = 3$)

Fig. 6 Determination results of hemolysis rate of PLGA-Tf@Era ($n = 3$)

表1 不同溶剂对PLGA-Tf@Era中阿拉斯汀的提取率 (% , $n = 3$)

Tab.1 Extraction rates of erastin from PLGA-Tf@Era by different solvents (% , $n = 3$)

溶剂	提取时间	提取率	溶剂	提取时间	提取率
乙醇	3 h	17.63	酸性水溶液 (pH 5.1)	3 h	4.04
	6 h	18.44		6 h	4.41
	12 h	20.41		12 h	6.02

3 讨论

3.1 PLGA-Tf@Era 处方研究

合成方法选择:在PLGA-Tf@Era的合成过程中,曾采用溶剂挥发一锅法进行合成,以丙酮为溶剂时,所

得纳米颗粒的粒径均大于1 000 nm, PDI大于0.4,不符合后续试验要求。调整试验方案,采用分步合成法,先在PLGA上化学键合Tf,形成PLGA-Tf药物载体,再以DMSO为反应溶剂对阿拉斯汀进行装载。所得粒径为120 nm,纳米颗粒分布均匀。故选择1.2项下PLGA-Tf@Era合成方法。

阿拉斯汀用量选择:固定PLGA-Tf用量为1 mg, DMSO用量为3 mL,反应温度为室温,反应时间为24 h,油水体积比为3:1时,考察阿拉斯汀投入质量分别为0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mg对PLGA-Tf@Era的包封率、粒径、PDI的影响。结果显示,当阿拉斯汀投入量为0.1~1.5 mg时,PLGA-Tf@Era的粒径介于150~226 nm波长,适合在血液中转运;当阿拉斯汀投入量为0.1~1.0 mg时, PDI低于0.3,表明PLGA-Tf@Era有良好的均匀度和分散性;当阿拉斯汀投入量为0.1~2.0 mg时,包封率随阿拉斯汀投入量的增加而降低,当投入量为0.1 mg时的包封率最高(82.20%),此时载药率为14.82%。因此,选择阿拉斯汀投入量为0.1 mg,即PLGA-Tf-阿拉斯汀质量比为10:1作为最佳投料比。

3.2 方法评价

本研究中采用分步合成法制备了PLGA-Tf纳米递药系统,成功装载芬太尼类似药物阿拉斯汀,形成PLGA-Tf@Era纳米制剂,并通过IR、紫外光谱及SDS-PAGE银染试验对结构进行表征。发现PLGA-Tf@Era在电子显微镜下呈均匀的球形,粒径为120 nm,分散均匀,在不同介质(水、PBS、FBS、RPMI-1640培养基)中均能保持较好的稳定性,生物相容性良好,且在酸性水溶液(pH 5.1)和乙醇中有良好的防提取性能。PLGA-Tf纳米递药系统的构建,为防止芬太尼类药物滥用剂型的开发提供了新思路,后续将进一步研究PLGA-Tf@Era纳米制剂的体内组织分布、长期和短期毒副作用,并进行体内安全性评价。

参考文献

- [1] KELLY E, SUTCLIFFE K, CAVALLO D, et al. The anomalous pharmacology of fentanyl[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(7): 797-812.
- [2] 李珊,叶鹤峰,王元凤. 浅析芬太尼类物质的滥用及管制[J]. 法制博览, 2020(27): 28-29.
- [3] KUCZYNSKA K, GRZONKOWSKI P, KACPRZAK L, et al. Abuse of fentanyl: an emerging problem to face[J]. Forensic Sci Int, 2018, 289: 207-214.
- [4] DAVIS MP, BEHM B. Reasons to avoid fentanyl[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2): 611-624.
- [5] BRUNETTI P, PIRANI F, CARLIER J, et al. A 2017-2019 update on acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogs[J]. J Anal Toxicol, 2021, 45(6): 537-554.