

乳化溶剂蒸发法在递送体系中的应用

韦雅杰, 高彦祥*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院 北京 100083)

摘要 将生物活性物质载入递送体系可以改善其水溶性、稳定性和生物利用度,便于在食品、药品和化妆品等领域应用。乳化溶剂蒸发法是一种常见的制备活性物质递送载体的方法,具有使用条件温和,易于操作和放大,溶剂残留较低等优点。本文简要介绍乳化溶剂蒸发法,综述材料的选择和制备过程对所制载体的影响以及该法在制备活性物质递送体系中的应用研究进展,旨在推动乳化溶剂蒸发法的深入研究和实际应用。

关键词 乳化溶剂蒸发法; 生物活性物质; 递送体系; 材料选择; 制备过程

文章编号 1009-7848(2024)03-0356-14 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.03.035

近年来,随着经济和社会的发展以及人们健康意识的增强,将生物活性物质添加到食品中开发功能性食品,进而促进人们身心健康,已成为食品领域的研究热点^[1]。然而,许多生物活性物质常受到水溶性和稳定性差,生物利用度低的限制,无法直接引入食品体系^[2]。开发各种负载生物活性物质的递送体系(如:乳液、凝胶、脂质体和微/纳米颗粒等)是这一问题的常见解决方案。

乳化溶剂蒸发法是一种构建活性物质递送体系的方法,该方法自发明以来,主要被制药领域的研究人员用于制备负载药物的聚合物微粒(polymeric microparticle, PMP)或聚合物纳米颗粒(polymeric nanoparticle, PNP)^[3]。食品领域的研究人员则对利用该法制备活性物质纳米分散体进行了广泛而深入的探索。近年来,乳化溶剂蒸发法也被用于制备脂质体、水包油纳米乳液、固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticle, SLN)和纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carrier, NLC)等其它形式的活性物质递送载体。乳化溶剂蒸发法具有使用条件温和,易于操作和放大,溶剂残留较低,不改变生物活性化合物的活性和能实现纳米至微米范围内可控粒径等优点^[4-5],是一种具有广阔前景的构建活性物质递送体系的方法。

1 乳化溶剂蒸发法简介

乳化溶剂蒸发法又称乳化蒸发法、乳液溶剂蒸发法等,是一种通过引入有机溶剂构建乳液,制备活性物质递送载体的方法。一般将乳液中含有有机溶剂的一相称为有机相或油相。如表 1 所示,通过在有机相中溶解不同物质,可利用该法制备出多种活性物质递送载体。

乳化溶剂蒸发法有多种应用形式,包括:水包油(O/W)、油包油(O/O)、水包油包水(W/O/W)、水包油包固体(S/O/W)、水包油包油(O/O/W)、油包油包水(W/O/O)、油包油包固体(S/O/O)等^[6-7],其典型步骤是乳化形成乳液和蒸发去除有机溶剂,一般根据活性物质的亲疏水性选择合适的方法^[8]。

O/W 乳液溶剂蒸发法是乳化溶剂蒸发法最简单的应用形式,常用于包封疏水活性物质^[8-9],如图 1 所示^[10],该方法的具体步骤一般为:在有机溶剂中溶解疏水活性物质(和聚合物/液体油/固体酯等),将其作为油相乳化分散在连续的水相中,之后蒸发去除有机溶剂。O/W 乳液溶剂蒸发法并不适用于包封亲水性物质,这主要基于两个原因^[8-9]:1)亲水性物质可能不溶于有机溶剂;2)乳化过程中亲水性物质易扩散至连续相。

双重乳液溶剂蒸发法可以实现亲水性物质的包封^[7],其中,W/O/W 乳液溶剂蒸发法是最常见的一种^[8]。如图 1 所示^[10],在该方法中乳化一般分两步进行:第一步将溶有活性物质的内水相乳化分散在溶有聚合物/磷脂/固体酯/液体油和固体酯(和疏水活性物质)的有机溶液中,第二步将第一

收稿日期: 2023-03-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31871842)

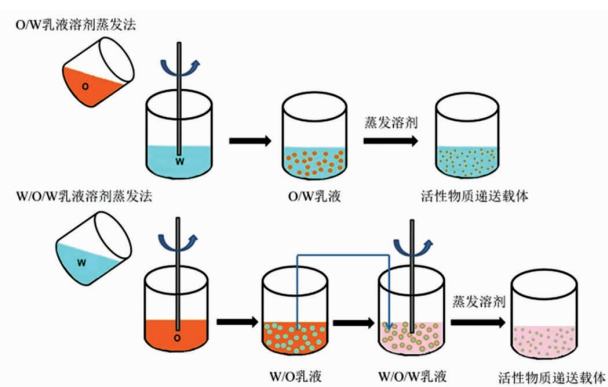
第一作者: 韦雅杰,女,硕士生

通信作者: 高彦祥 E-mail: gyxcau@126.com

表 1 有机相基本成分和所制递送体系

Table 1 Basic components of organic phase and delivery system prepared by emulsification solvent evaporation method

有机相基本成分	递送载体
聚合物	聚合物微/纳米颗粒
—	纳米分散体
有机溶剂+活性物质+	脂质体
液体油	水包油纳米乳液
固体酯	固体脂质纳米颗粒
液体油和固体酯	纳米结构脂质载体

图 1 O/W 和 W/O/W 乳液溶剂蒸发法过程示意图^[10]Fig.1 Schematic diagram of the process of O/W and W/O/W emulsion solvent evaporation method^[10]

步得到的油包水(W/O)乳液进一步分散到外水相形成 W/O/W 乳液,之后蒸发掉有机溶剂。W/O/W 乳液溶剂蒸发法可单独或同时包封亲水性和疏水性物质,然而,该制备过程相对复杂,制得的载体相对不均匀,其粒径受制备过程中各工艺参数的显著影响^[8]。为了进一步提高水溶性物质的包封率,可以使用该活性物质的饱和水溶液作外水相、在外水相中加入一定浓度的电解质盐类降低内外水相渗透压或增加内水相黏度^[11]。

2 材料的选择和制备过程对所制载体的影响

2.1 材料选择

2.1.1 有机溶剂 有机溶剂的理化性质(沸点、黏度、挥发性及与其它溶剂的互溶性等)直接关系到活性物质在溶剂中的溶解度以及溶剂去除速率,进而影响所制递送载体的性质^[12]。有机溶剂的选择需要从其水溶性、沸点、安全性和法律规定等多方面考虑^[13]。一般来说,适用于乳化溶剂蒸发法的有机溶剂应符合以下条件^[9]:1)能够溶解所需物质(如:活性物质、聚合物、液体油、固体酯等);2)在连续相中溶解性差;3)高挥发性和低沸点;4)低毒性。三氯甲烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷和甲酸乙酯是乳化溶剂蒸发法中常用的溶剂^[6,9],现将其相关性特点总结在表 2 中。

表 2 乳化溶剂蒸发法中的常用溶剂

Table 2 Solvents commonly used in emulsification solvent evaporation method

溶剂	沸点/℃	黏度(20℃)/ mPa·s	饱和蒸气压 (20℃)/kPa	水溶性/ g·L ⁻¹	ICH 规定的残留 限量 ^[14] /×10 ⁻⁶
二氯甲烷	39.8	0.43	46.5	20(20℃)	600
甲酸乙酯	54.7	0.40	25.6	105(20℃)	5000
三氯甲烷	61.2	0.56	21.2	8(20℃)	60
正己烷	69	0.33	17	0.14(15.5℃)	290
乙酸乙酯	77.2	0.45	10.1	90(20℃)	5000

注:国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)。

二氯甲烷因挥发性高、沸点低和与水的高不溶性而成为乳化溶剂蒸发法中最常用的溶剂^[9]。然而,二氯甲烷毒性高,美国环境保护署和职业安全与健康管理局将其归类为可能使人致癌的物质^[14]。乙酸乙酯的毒性低于二氯甲烷,美国食品和药物管理局认为其在食品和饮料中应用是公认安全的^[15]。

在制备聚合物微球时,如果有机溶剂的水溶性过高,易使聚合物材料团块,导致微球粒径较大^[16]。一般来讲,以乙酸乙酯为溶剂制备的聚合物微球,其球形度、均匀性以及药物包封率均不如以二氯甲烷为溶剂制备的聚合物微球^[9]。

除了使用单一溶剂以外,也考虑将两种或多

种溶剂混合, Kajimoto 等^[17]在利用 W/O/W 乳液溶剂蒸发法制备负载细胞色素 C 的脂质体时发现, 仅使用正己烷作为溶剂制备初级 W/O 乳液时, 一旦关闭用于乳化的超声设备, 液滴立马聚结; 而在正己烷中加入一定量的其它有机溶剂(甲醇/乙醇/乙酸甲酯/乙酸乙酯/乙醚/二异丙醚/三氯甲烷/二氯甲烷)均能得到粒径小于 80 nm, 且在 3 h 内不聚结的乳液, 使用这 8 种混合溶剂制得脂质体的粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)和 ζ -电位没有明显差异; 然而, 这些脂质体的细胞色素 C 包封率差异很大, 与在正己烷中加入水溶性好的溶剂相比, 在正己烷中加入水溶性较差的溶剂制得脂质体的包封率更高, 但这不仅与溶剂的水溶性有关。王虹等^[12]发现, 使用二氯甲烷和乙酸乙酯/丙酮/二氧六环(体积比 2:1)作为混合溶剂制备甘草次酸聚合物微球时, 混合溶剂的极性越高, 微球的载药量和包封率越高, 粒径越小。此外, 与只使用二氯甲烷相比, 由混合溶剂制备的聚合物微球体外释药的迟滞期延长, 甘草次酸的释放更缓慢。

溶剂残留是事关安全性的重要问题, 研究溶剂残留量对使用乳化溶剂蒸发法制得载体的实际应用至关重要。Han 等^[18]的研究结果表明, 二氯甲烷用量、外水相聚乙醇浓度和洗涤次数均会影响最终 PNP 中二氯甲烷残留量 ($90 \times 10^{-6} \sim 643 \times 10^{-6}$)。许多对载药 PMP/PPN 的研究结果显示, 颗粒中溶剂(三氯甲烷、乙酸乙酯和二氯甲烷等)残留量均低于 ICH 限值^[19-24]。Kamali 等^[25]研究发现, 使用超临界二氧化碳处理载利培酮聚合物微球可降低其二氯甲烷残留量, 同时使利培酮在聚合物基质中分布得更均匀。对使用乳化溶剂蒸发法制得载有活性物质纳米分散体中溶剂残留的研究结果显示, 番茄红素纳米分散体中未检测到二氯甲烷残留^[26], 虾青素纳米分散体中残留有小于 0.02×10^{-6} 的二氯甲烷^[27]。

2.1.2 乳化剂 在使用乳化溶剂蒸发法制备活性物质递送载体时, 乳液的形成是一个关键步骤, 而乳化剂在形成和稳定乳液的过程中发挥着重要作用, 也在很大程度上影响着载体的性质。在选择乳化剂之前, 应了解两个不互溶相的极性和明确对所制载体理化特性的要求^[9, 14]。

制药领域的研究人员常选择泊洛沙姆或聚乙烯醇作为外水相乳化剂。Qi 等^[28]分别以泊洛沙姆 188 和聚乙烯醇为乳化剂, 制备负载过氧化氢酶的 SLN, 结果显示, 以泊洛沙姆 188 为乳化剂时, 对过氧化氢酶的包封率更高(77.9%), 而以聚乙烯醇为乳化剂时包封率为 61.36%。

食品领域的研究人员则对使用乳化溶剂蒸发法制备由不同乳化剂稳定的纳米分散体进行了广泛的探索。Tan 等^[29]以一系列聚甘油酯(ML 系列: 四/六/十聚甘油单月桂酸酯; MO 系列: 四/六/十聚甘油单油酸酯)为乳化剂, 制备了 β -胡萝卜素纳米分散体, 结果显示, 聚甘油酯的聚合程度越高、脂肪酸基团的碳链越短, 制得纳米分散体的粒径越小、稳定性越好; 而且, 与 MO 系列的聚甘油酯相比, 使用 ML 系列的聚甘油酯在制备过程中 β -胡萝卜素的损失更少, 乳液的稳定性更好。Shariffa 等^[30]则比较了 4 种乳化剂(吐温 80、卵磷脂、酪蛋白酸钠和阿拉伯胶)在制备番茄红素纳米分散体时的差异: 由小分子乳化剂(吐温 80/卵磷脂)稳定的分散体粒径和黏度更小, 由大分子乳化剂(酪蛋白酸钠/阿拉伯胶)稳定的分散体粒径和黏度更大; 在分散体的制备过程中, 酪蛋白酸钠对番茄红素的保护效果最好, 由其制得的分散体中番茄红素的浓度最高(2.510 mg/100 mL), 之后依次为卵磷脂(1.826 mg/100 mL)、阿拉伯胶(1.019 mg/100 mL)和吐温 80(0.378 mg/100 mL)。Chu 等^[31]使用不同蛋白质(酪蛋白酸钠、大豆分离蛋白、浓缩乳清蛋白、乳清分离蛋白、8.1%水解度的乳清蛋白和 18.1%水解度的乳清蛋白)作为乳化剂制备 β -胡萝卜素纳米分散体, 结果显示, 这些蛋白质均可大幅降低水相和有机相(己烷)之间的界面张力(从 40 mN/m 降低至 17.2~24.1 mN/m); 其中, 酪蛋白酸钠在降低界面张力和产生小粒径分散体方面表现最佳(这得益于其较低的分子质量和灵活变换的结构); 此外, 他们还发现蛋白质的纯度越高, 乳化性能越好; 以及一定程度的水解可以改善蛋白质的乳化性能。Shen 等^[32]的试验结果表明, 在相同的蛋白质浓度下, 由聚合乳清蛋白稳定的虾青素纳米分散体粒径和 PDI 显著小于由乳清分离蛋白稳定的纳米分散体, 此外, 与游离虾青素相比, 由乳清分离蛋

白和聚合乳清蛋白稳定的纳米分散体将 Caco-2 细胞对虾青素的表观渗透系数分别提高了 10.3 和 16.1 倍。

2.2 制备过程

在选定所有材料后, 还需进一步明确活性物质浓度、乳化剂浓度、有机相/水相体积比等一系列工艺参数, 这些都会对制备的活性物质载体产生影响, 现将一些相关研究内容总结归纳在表 3 中。

乳化方法会影响乳液稳定性从而影响所制递送载体的性质, 杨晓军等^[44]发现与直接乳化法制备的乳液相比, 使用相反转乳化法制备的乳液稳定性更好, 静置 10 min 后不发生沉降, 将该乳液中的有机溶剂蒸发后制备的聚合物颗粒粒径更小、粒径分布更窄、包封率和产率更高。基于当前对纳米级载体的研究, 有机相和水相在形成粗乳液后往往还要经历超声/高压均质等高能处理手段进一步减小液滴的粒径, 经不同高能处理手段制备的活性物质载体也有差异: Feng 等^[37]以溶有植物甾醇酯的乙酸乙酯为有机相, 大豆分离蛋白水溶液为水相, 将两相经高速剪切制成粗乳液后, 分别进行超声和高压均质处理, 经溶剂蒸发制得植物甾醇酯纳米分散体。结果显示, 与高压均质处理相比, 乳化蒸发结合超声处理制备由大豆分离蛋白稳定的植物甾醇酯纳米分散体效果更好, 这是因为高速剪切和高压均质处理会破坏大豆分离蛋白分子中的氢键从而对其二级结构产生影响, 而超声处理则能通过大豆分离蛋白分子重排促进氢键生成来减弱这种变化, 并使植物甾醇酯和大豆分离蛋白之间疏水相互作用增强从而提高分散体的稳定性。

一般来说, 更长时间和/或更强烈的乳化会在一定程度上导致更小和更窄的粒径分布^[3], 然而, 也有研究显示, 太过长时间和/或强烈的乳化是一种“过度处理”^[37], 反而导致液滴粒径增大、粒径分布变宽。制备过程中均质压力、均质循环次数、超声功率和时间等操作条件也在很大程度上影响乳化溶剂蒸发法制备的递送载体, 现将一些相关研究结果总结在表 4 中。

溶剂的蒸发可以通过在常温常压下不断搅拌或通过加热和/或减压来实现, 由于减压可以在不

提高温度的条件下加快溶剂的蒸发, 因此可以避免对热敏活性物质的破坏和由加热带来的能耗。不过, 减压后的压力应高于设定温度下所用溶剂的饱和蒸气压, 否则溶剂呈沸腾状态, 形成的气泡会破坏分散相的液滴^[9]。李椿方等^[47]的研究结果显示, 与常压蒸发相比, 减压蒸发制备的莱菔硫烷微胶囊包封率更高, 且溶剂蒸发速度快, 耗时短。

3 乳化溶剂蒸发法在递送体系中的应用

3.1 聚合物微/纳米颗粒

聚合物微/纳米颗粒是一种基于天然或合成聚合物的胶体系统, 可用于负载活性物质^[48-49], 这些颗粒又可以分为微/纳米球和微/纳米囊^[50], 它们在结构上有差异, 如图 3 所示^[51]。乳化溶剂蒸发法是最广泛使用的一种制备聚合物微/纳米颗粒的方法^[48]。

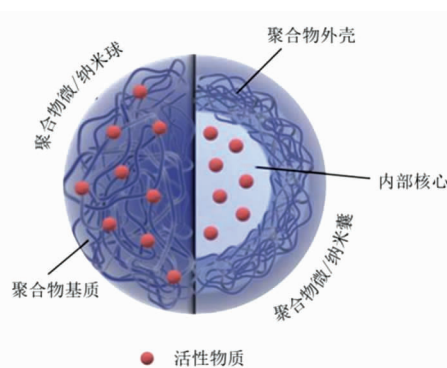


图 2 载活性物质聚合物微/纳米颗粒示意图^[51]

Fig.2 Schematic diagram of the active substance loaded polymeric micro-/nanoparticle^[51]

使用乳化溶剂蒸发法制备载药聚合物微/纳米颗粒得到了广泛的研究和应用^[9,50], 与传统剂型相比, 这种负载药物的聚合物微/纳米颗粒具有载药量和生物利用度高、稳定性好、毒副作用低、可缓释和控释药物以及能实现药物的靶向释放^[7,50]等优点, 从而减少给药频率, 提高患者接受度^[9]。常用的聚合物有聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA)、乙基纤维素 (ethyl cellulose, EC)、聚己内酯 (polycaprolactone, PCL)、聚甲基丙烯酸甲酯 (poly-methyl methacrylate, PMMA) 等^[4,50]。聚合物的选择可以从待封装活性物质及聚合物的理化性质、聚

表3 工艺参数对乳化溶剂蒸发法制备活性物质载体性质的影响
Table 3 Impact of process parameters on the properties of active substance carriers prepared by emulsification solvent evaporation method

因素	方法	载体	粒径变化	其它	参考文献
增加分散相中活性物质浓度	W/O/W	PMP	减小	包封率和产率增大	[33]
	W/O/W	PMP	保持稳定	产率减小或保持稳定;不影响包封率和表面形貌	[34]
	O/W	PNP	先保持稳定后增大	产率和包封率增大;PDI保持稳定后增大	[35]
	O/W	PNP	增大	包封率先增大后减小	[36]
	O/W	纳米分散体	增大	粒径分布变宽	[31]
	O/W	纳米分散体	先减小后增大	包封率先保持稳定后减小,活性物质负载量增大	[37]
提高分散相中聚合物浓度	W/O/W	PMP	增大	包封率和产率减小;导致微粒球形度不好且不均匀	[33]
	W/O/W	PMP	增大	包封率先增大后减小,产率减小后略增大	[38]
	P/O/P	PMP	增大	包封率保持稳定;PDI先保持稳定后增大	[39]
	O/W	PNP	先增大后保持稳定	包封率和产率增大	[35]
增加外水相乳化剂浓度	W/O/W	PMP	增大	包封率和产率先增大后减小	[38]
	O/W	PNP	减小		[18]
	O/W	PNP	先减小后增大	包封率和产率先减小后增大	[35]
	O/W	PNP	先减小后增大	PDI先减小后增大	[36]
	O/W	纳米分散体	先减小后保持稳定	粒径分布变窄	[25]
	O/W	纳米分散体	先减小后保持稳定	PDI先减小后保持稳定	[32]
	O/W	O/W乳液	先减小后保持稳定或先减小后增大		[40]
	P/O/P	PMP	减小	包封率增大;PDI先减小后保持稳定	[39]
	O/W	PNP	先保持稳定后增大		[18]
	O/W	PNP	先减小后增大	产率和包封率保持稳定	[35]
提高油相中乳化剂浓度	O/W	纳米分散体	增大	PDI减小	[26]
	O/W	纳米分散体	增大	粒径分布变宽	[25]
	O/W	纳米分散体	增大	PDI减小	[41]
	W/O/W	SLN	增大	PDI增大	[28]
	W/O/W	SLN	先减小后增大	PDI增大,过氧化氢酶的体外释放(磷酸缓冲液,pH 7.4)	[28]
增加有机相与水相的体积比	O/W	SLN	增大	速率先减小后增大	[42]
	O/W	SLN	增大	PDI先减小后增大, ζ -电位的绝对值减小	[42]
提高外水相的体积	O/W	SLN	增大		[42]
提高磷脂酰胆碱与三棕榈酸甘油酯的比例	O/W	SLN	增大		[42]
增加单硬脂酸甘油酯与大豆卵磷脂的比例	O/W	SLN	增大		[42]
增加有机相中溶剂与油的比例	O/W	O/W乳液	减小	粒径分布变窄	[43]

注:O/W、W/O/W和P/O/P分别代表水包油、水包油包水和醇包油包醇乳液溶剂蒸发法。

表 4 操作条件对乳化溶剂蒸发法制备活性物质载体性质的影响

因素	方法	载体	粒径变化	其它性质	参考文献
增大均质压力	O/W	纳米分散体	先减小后增大	PDI 先减小后增大; ζ -电位的绝对值、分散液中番茄红素的浓度、透光率先增大后减小	[26]
	O/W	纳米分散体	保持稳定	粒径分布变窄	[31]
	O/W	纳米分散体	先保持稳定后减小	分散液中 α -生育酚浓度降低	[41]
	O/W	纳米分散体	减小	粒径分布变窄或保持稳定; β -胡萝卜素含量基本不变;贮藏后(4 °C, 12 周) β -胡萝卜素保留率降低	[45]
增加均质循环次数	O/W	纳米分散体	增大	粒径分布变宽	[31]
	O/W	纳米分散体	先减小后增大	ζ -电位的绝对值先增大后减小;包封率和植物甾醇酯负载量先保持稳定后增大	[37]
	O/W	纳米分散体	增大	分散液中 α -生育酚浓度降低	[41]
	O/W	纳米分散体	减小	粒径分布变窄或先变宽后保持稳定; β -胡萝卜素含量减少;贮藏后(4 °C, 12 周) β -胡萝卜素保留率降低	[45]
延长超声时间	O/W	PNP	先减小后增大	PDI 先减小后增大	[36]
增大超声功率	O/W	纳米分散体	先减小后增大	ζ -电位的绝对值先增大后减小, 超声处理样品包封率和植物甾醇酯负载量之间没有显著性差异, 优于未处理样品	[37]
增大离心转速	O/W	PNP	减小	PDI 先增大后减小;离心转速过高(12 000 r/min)导致颗粒聚集	[36]
增大外水相的流速	W/O/W	脂质体	减小		[46]

注: O/W、W/O/W 分别代表水包油、水包油包水乳液溶剂蒸发法。

合物的毒性和载体的预期用途等多方面考虑^[8]。

Kizilbey 等^[5]利用 O/W 乳液溶剂蒸发法, 制备了负载芦丁的 PLGA 纳米颗粒(粒径 252.6 nm, 产率 47%、包封率 81%), 并将该纳米颗粒置于 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液中研究其体外释放, 结果显示, 不同浓度纳米颗粒分散液的释放曲线特征相似但数值不同, 在第 24 小时, 0.5 mg/mL 和 1 mg/mL 纳米颗粒分散液中芦丁释放率分别达到 55% 和 30%; 在第 120 小时, 0.5 mg/mL 的样品实现了 100% 的释放率, 而 1 mg/mL 的样品累积释放率为 50%。Paulo 等^[8]则利用 W/O/W 乳液溶剂

蒸发法制备了负载丁香酚的 EC 微粒(粒径 11.4 μm 、包封率 94.7%、产率 82.0%), 该微粒呈球形, 表面光滑但多孔, 体外消化结果显示, 丁香酚在口腔、胃部和肠道的释放量分别为 3%, 10% 和 44.4%, 说明丁香酚在口腔和胃消化阶段受到保护不被降解, 而在肠消化阶段充分释放。

Agrawal 等^[3]对负载生物活性肽微球的配方进行了优化, 结果显示, 当活性肽和聚合物的添加量分别为 9.00 mg 和 58.58 mg 时, 制得的微球产率(88.07%)、粒径(150.21 μm) 和包封率(88.22%) 最佳; 体外消化结果显示, 基于聚合物 Eudargit S100 的独特性质, 微球保护活性肽

在胃部环境不被降解,在 $\text{pH}>6$ 的肠道环境中释放(最大释放量 89%),微球中活性肽的释放符合零级和 Hixson crowel 释放模型。Lee 等^[59]制备的载槲皮素 PMMA 微囊在贮藏(42 °C, 28 d)后,槲皮素保留率为 82%,远高于游离槲皮素(18%)。El-Messery 等^[52]则制备了载橄榄叶提取物(富含多酚)的 PCL 微囊,并将其应用于酸奶中,发现在贮藏过程(4 °C, 14 d)中,微胶囊的加入对酸奶的 pH 值、酸度以及颜色的影响不明显,但会使酸奶的脱水率和黏度下降,而且微胶囊的添加量越大,黏度下降越明显。

3.2 纳米分散体

纳米分散体是一种由分散在水相中被乳化剂包围的纳米颗粒组成的体系,具有良好的热力学稳定性和光学透明度^[26,53]。将亲脂性生物活性物质载入纳米分散体可以改善其稳定性、水溶性和生物利用度^[32]。乳化溶剂蒸发法是用于制备纳米分散体的最优方法之一,在制备疏水活性物质纳米分散体方面得到了广泛应用^[26]。

Leong 等^[54]利用 O/W 乳液溶剂蒸发法制备植物甾醇纳米分散体,以搅拌时间(1~20 min)、搅拌速率(1 000~9 000 r/min)和均质压力(0.1~80 MPa)为自变量,以制备的分散体粒径、PDI、植物甾醇浓度为响应变量,对工艺参数进行优化,结果显示,搅拌时间、搅拌速率以及均质压力依次为 15.25 min, 7 000 r/min 和 42.41 MPa 时制得的分散体最佳,其粒径、PDI 和植物甾醇浓度分别为 52.21 nm, 0.3390 mg/L 和 335.6 mg/L。Liu 等^[53]同样利用 O/W 乳液溶剂蒸发法制备了由 β -乳球蛋白稳定的虾青素纳米分散体,据推测,虾青素与 β -乳球蛋白先形成具有类似于磷脂结构的含亲水性头部和疏水性尾部的复合物,之后复合物自组装成不同直径的胶束。分子对接研究结果显示,虾青素的主体部位位于 β -乳球蛋白中由 β -折叠形成的桶状结构内腔,虾青素分子被疏水性氨基酸残基包围,表明疏水相互作用是维持虾青素与 β -乳球蛋白结合状态的主要作用力。

邱琳等^[55]将制得的熊果酸纳米分散体进一步冷冻干燥得到熊果酸纳米颗粒冻干粉,该纳米颗粒中的熊果酸以无定形态存在,饱和溶解度和体外溶出速率的测定结果显示,熊果酸纳米颗粒在

模拟胃液、肠液和去离子水中的饱和溶解度分别是熊果酸原粉的 13.48, 11.79 和 23.99 倍;在模拟胃液、肠液中的溶出速率分别比熊果酸原粉提高了 14.72 和 74.35 倍,表明熊果酸纳米颗粒改善了熊果酸的水溶性,有利于提高熊果酸的生物利用度。类似的,祖畅等^[56]制备的甘草次酸纳米颗粒在水中的溶解度比甘草次酸原粉提高了 5 倍左右。Yi 等^[57]也将制备的由蛋白质(酪蛋白酸钠/乳清分离蛋白/大豆分离蛋白)稳定的 β -胡萝卜素纳米分散体冷冻干燥,结果显示, β -胡萝卜素纳米颗粒的铁离子还原能力和自由基清除能力远优于游离的 β -胡萝卜素,由酪蛋白酸钠包裹的 β -胡萝卜素颗粒在模拟胃液中几乎不释放 β -胡萝卜素,在模拟肠液中使 β -胡萝卜素充分释放,说明与乳清分离蛋白和大豆分离蛋白相比(在模拟胃液、肠液中均使 β -胡萝卜素充分释放),酪蛋白酸钠更适合用于递送 β -胡萝卜素。

3.3 脂质体

脂质体是人工制备的基于脂质的囊泡,具有与细胞膜类似的独特双层结构,生物相容性高,是亲水性和疏水性物质的理想载体^[58-60]。使用 W/O/W 乳液溶剂蒸发法在制备高水溶性物质包封率的脂质体方面表现出巨大的潜力^[17,61]。

Michelon 等^[46]使用微流控法一步制得了 W/O/W 乳液,在溶剂蒸发后得到负载 β -胡萝卜素的脂质体。荧光共聚焦显微镜图像显示, β -胡萝卜素不存在于内部水相,仅镶嵌在磷脂壳中。施吉祥等^[62]通过 Box-Behnken 响应面设计,以包封率为响应变量,对乳化溶剂蒸发法制备麦冬多糖脂质体的配方进行优化,结果显示,优化配方制备的脂质体大小均一(15.37 μm),包封率高(81.24%),稳定性良好,治疗 2 型糖尿病的效果优于麦冬多糖。Kajimoto 等^[17]则以聚乙二醇和位点定向配体(GKG-GRAKDGGC-NH₂,一种与脂肪组织中血管系统具有亲和力的肽)修饰的脂质作为外水相乳化剂,制得了负载细胞色素 C 的表面修饰脂质体,这种乳化剂使脂质体在体内的循环时间延长并实现负载物质的靶向递送,此外,该脂质体对细胞色素 C 的包封率在 50%左右,大约是逆向蒸发法制得脂质体包封率的 3 倍。袁佳妮等^[63]分别使用薄膜分散法、W/O 乳液溶剂蒸发法和 W/O/W 乳液溶剂蒸发

法制备树蛇多糖脂质体,结果显示由 W/O/W 乳液溶剂蒸发法制备的脂质体载药量(7.2%)和包封率(82.4%)最高,且在贮藏期间(4 °C, 28 d)保持良好的物理稳定性;此外,该脂质体的脂质膜中含有二棕榈酰磷脂酰胆碱和聚乙二醇,前者使脂质体具有热敏特性(在 42 °C 时,300 min 内累计释药量达到 90% 以上;在 37 °C 条件下,基本不释药),后者延长了脂质体在体内的循环时间,提高了被动靶向性。

3.4 O/W 纳米乳液

纳米乳液的制备方法可分为高能和低能两类^[13,64],与乳化溶剂蒸发法耦合(即:将单纯的油替换为油和有机溶剂的混合物,该混合物与水相通过高能方式乳化后,蒸发除去有机溶剂)可以进一步减小通过高能途径制得的液滴尺寸,这可以归因于以下因素^[13]:1)部分有机溶剂进入连续相,导致初始分散相体积分数减小;2)分散相中的有机溶剂降低粘度和界面张力从而促进液滴破碎;3)有机溶剂从液滴中去除。此外,有机溶剂的引入还可以提高亲脂活性物质在分散相中的溶解度,从而提高乳液对其的负载能力^[65]。

Teo 等^[65]在乙酸乙酯中溶解玉米油、叶黄素和 α -生育酚作为油相,经乳化和溶剂蒸发后制得叶黄素纳米乳液,其粒径为 68.8 nm,小于不引入有机溶剂制得的传统乳液粒径(147.3 nm);在储存期间(5/20/40 °C, 28 d),乳液中叶黄素的降解遵循一级动力学模型,纳米乳液中叶黄素的降解速度更快;两种乳液均无明显细胞毒性,而 Caco-2 细胞在纳米乳液中对叶黄素的摄取(872.9 pmol/mg 蛋白质)远高于传统乳液(329.5 pmol/mg 蛋白质)。类似的,孙勤等^[66]以海藻油和乙酸乙酯的混合物为油相,制备的海藻油纳米乳液(76.8 nm)粒径同样小于仅以海藻油为油相制备的传统乳液(180.9 nm),对于离子强度、pH 值变化、加热处理等环境应力,海藻油纳米乳液具有更好的物理稳定性,这是因为制备过程中乙酸乙酯的挥发使乳液液滴收缩、油水界面的蛋白质层增厚、液滴间的空间位阻增大,使得这种纳米乳液主要由空间位阻稳定而非静电斥力。

3.5 固体脂质纳米颗粒和纳米结构脂质载体

SLN 是一种基于脂质的递送体系,它与纳米

乳液类似,区别在于使用常温和体温下为固体状态的酯替代了纳米乳液中的液体油,这种固体状态使其比其它纳米载体系统更稳定^[28,42,67-68]。如图 4 所示^[69],NLC 是在 SLN 的基础上发展的第 2 代 SLN,其脂质部分是固体酯和液体油的混合物,与 SLN 相比,这种相对无序的脂质核使其克服了 SLN 储藏过程中因晶格内部重排导致负载物质泄露的问题^[70-71]。用于制备 SLN 的方法同样可制备 NLC,乳化溶剂蒸发法中溶剂的引入使活性物质不经高温即可负载于 SLN/NLC 中,而不引入有机溶剂的其它方法几乎都需要先利用高温使固体酯熔化才能进行 SLN/NLC 的制备^[28,72],因此,乳化溶剂蒸发法特别适合将热敏活性物质载入 SLN/NLC 中^[70-71]。

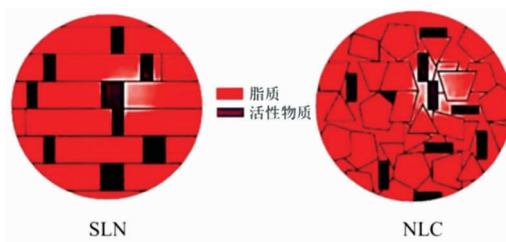


图 3 载有活性物质 SLN 和 NLC 示意图^[69]

Fig.3 Schematic diagram of the active substance loaded SLN and NLC^[69]

Guo 等^[73]利用 O/W 乳液溶剂蒸发法,以山嵛酸甘油酯为固体酯,制备了负载葛根素药物前体和丹参酮的 SLN。体外细胞毒性试验的结果显示,空载的 SLN 不显示细胞毒性,游离药物/载药 SLN 浓度越高,细胞毒性越强;与游离药物相比,将药物载入 SLN 可以使其细胞毒性降低;动物实验结果表明,双载 SLN 对心肌梗塞的治疗效果优于单载葛根素药物前体 SLN 和丹参酮 SLN。Qi 等^[28]利用 W/O/W 乳液溶剂蒸发法,以三棕榈酸甘油酯为固体酯,制备了负载过氧化氢酶的 SLN,其粒径、电位和包封率分别为 296.0 nm、-36.4 mV 和 77.9%。在蛋白酶水解环境中,SLN 中的过氧化氢酶被很好地保护:游离过氧化氢酶在蛋白酶 K 存在的磷酸盐缓冲液(37 °C, pH 7.3)中培养 1 h,酶活性即下降 70%,而包埋在 SLN 中的过氧化氢酶在培养 5 h 后,仍有 48% 的酶活性。

Chaudhari 等^[74]利用 O/W 乳液溶剂蒸发法,以

山萘酸甘油酯为固体酯,角鲨烯为液体酯,制备了负载胡椒碱的 NLC,其粒径、PDI 和电位分别为 115.7 nm,0.258 和-8.67 mV。体外释放研究发现,将胡椒碱载入 NLC 中,可使其在 12 h 内的释放率由游离胡椒碱的 21.11%提高到 38.40%;溶血试验结果显示,胡椒碱 NLC 是安全的,与血细胞没有任何相互作用。金银秀等^[75]制备的奥卡西平 NLC 则具有缓释效果,体外释放结果显示,原料药在 8 h 左右几乎释放完全,而载入 NLC 后在 8 h 内累积释药 27.31%。Varela-Fernández 等^[76]则利用 W/O/W 乳液溶剂蒸发法,将多种固体酯和液体油搭配使用,制备了负载乳铁蛋白的 NLC,透射电子显微镜图像显示,该 NLC 呈均匀的球状,其粒径、PDI 和电位分别为 119.45 nm,0.151 和-17.5 mV,表现出良好的贮藏稳定性。体外释放曲线显示。NLC 中乳铁蛋白的释放分为两个阶段:1)从 NLC 表面解吸导致的突发释放;2)从 NLC 内部穿过脂质层产生的持续释放。

4 总结与展望

乳化溶剂蒸发法在制备各种基于乳液形成的活性物质递送体系方面表现出强大的潜力,尤其是易于控制这些载体处于纳米级尺度,符合当前开发纳米级载体的发展趋势,是一种很有前景的构建活性物质递送体系的方法。根据活性物质亲疏水性的差异,可以选择不同的方案。材料的选择和制备过程对乳化溶剂蒸发法制备的活性物质递送载体影响很大,应基于对最终递送载体的要求,在符合法律规定,追求绿色、安全、节能的原则下,选择合适的材料和制备过程。乳化溶剂蒸发法被广泛用于制备聚合物微/纳米颗粒和纳米分散体,在开发高水溶性物质包封率脂质体、高物理稳定性 O/W 纳米乳液、负载热敏活性物质固体脂质纳米颗粒和纳米结构脂质载体方面具有优势。

然而,适用于乳化溶剂蒸发法的溶剂种类有限,对于特定体系使用哪种溶剂最佳尚无定论,未来应对混合溶剂的性质和变化规律展开更加系统和深入的探索,以期通过溶剂复配拓宽乳化溶剂蒸发法的应用范围和优化所制活性物质递送载体的性质。同时,应对使用低毒性有机溶剂开发高质量活性物质递送载体进行更加深入的研究。有机

溶剂的引入明显提高了乳液对疏水活性物质的负载能力。因此,有望通过乳化溶剂蒸发法开发高活性物质负载量的递送载体。双重乳液溶剂蒸发法为同时负载亲水和疏水活性物质提供了可能,开发双载或多载活性物质递送体系也是未来的一个研究热点。此外,应对递送载体中活性物质的定向/靶向递送进行更加广泛和深入的研究,目前的解决思路是选择性质独特的聚合物/乳化剂或对其进行配体修饰从而实现活性物质的靶向释放。

参 考 文 献

- [1] 张晶晶,李艾黎,程金菊.美拉德反应修饰的酪蛋白递送生物活性物质的应用研究进展[J].食品科学,2022,43(23):316-325.
ZHANG J J, LI A L, CHENG J J. Review of the application of Maillard reaction modified-casein in the delivery of bioactive substances[J]. Food Science, 2022, 43(23): 316-325.
- [2] GUAN T W, ZHANG Z H, LI X J, et al. Preparation, characteristics, and advantages of plant protein-based bioactive molecule delivery systems[J]. Foods, 2022, 11(11): 1-20
- [3] STAFF R H, LANDFESTER K, CRESPIY D. Recent advances in the emulsion solvent evaporation technique for the preparation of nanoparticles and nanocapsules[J]. Advances in Polymer Science, 2013, 262: 329-344.
- [4] OZKAN G, FRANCO P, DE MARCO I, et al. A review of microencapsulation methods for food antioxidants: Principles, advantages, drawbacks and applications[J]. Food Chemistry, 2019, 272: 494-506.
- [5] FREITAS S, MERKLE H P, GANDER B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: Reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology[J]. Journal of Controlled Release, 2004, 102(2): 313-332.
- [6] DESHMUKH R, WAGH P, NAIK J. Solvent evaporation and spray drying technique for micro- and nanospheres/particles preparation: A review[J]. Drying Technology, 2016, 34(15): 1758-1772.
- [7] GIRI T K, CHOUDHARY C, AJAZUDDIN, et al. Prospects of pharmaceuticals and biopharmaceuticals

- loaded microparticles prepared by double emulsion technique for controlled delivery[J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21(2): 125–141.
- [8] IQBAL M, ZAFAR N, FESSI H, et al. Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 496(2): 173–190.
- [9] LI M, ROUAUD O, PONCELET D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 363(1): 26–39.
- [10] SU Y, ZHANG B L, SUN R W, et al. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: Recent advances in research and application[J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 1397–1418.
- [11] 李静涵, 魏振平. 亲水性小分子药物缓释微球制备方法的研究进展[J]. *化工进展*, 2016, 35(1): 204–209.
- LI J H, WEI Z P. Recent development on the microencapsulation of hydrophilic small molecular drugs[J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2016, 35(1): 204–209.
- [12] 王虹, 张广兴, 刘艳华, 等. 溶剂体系对甘草次酸微球性能的影响研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22): 1947–1950.
- WANG H, ZHANG G X, LIU Y H, et al. Influences of solvent systems on characteristics of glycyrrhetic acid-loaded microspheres[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2016, 36(22): 1947–1950.
- [13] LEE S J, MCCLEMENTS D J. Fabrication of protein-stabilized nanoemulsions using a combined homogenization and amphiphilic solvent dissolution/evaporation approach[J]. *Food Hydrocolloids*, 2010, 24(6): 560–569.
- [14] SAH E, SAH H. Recent trends in preparation of poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles by mixing polymeric organic solution with antisolvent[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2015, 2015: 1–22.
- [15] WANG L J, YIN Y C, YIN S W, et al. Development of novel zein-sodium caseinate nanoparticle (ZP)-stabilized emulsion films for improved water barrier properties via emulsion/solvent evaporation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(46): 11089–11097.
- [16] 赵希青, 孙晓雷, 肖若蕾. PLGA微球的影响因素及控制技术[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2015, 29(5): 451–453.
- ZHAO X Q, SUN X L, XIAO R L. Influence factors and control technology of PLGA microspheres[J]. *Journal of Hubei University of Science and Technology(Medical Sciences)*, 2015, 29(5): 451–453.
- [17] KAJIMOTO K, KATSUMI T, NAKAMURA T, et al. Liposome microencapsulation for the surface modification and improved entrapment of cytochrome c for targeted delivery[J]. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 2018, 95(1): 101–109.
- [18] HAN E J, CHUNG A H, OH I J. Analysis of residual solvents in poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles[J]. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2012, 42(5): 251–256.
- [19] QIU L, ZHAO X H, ZU Y G, et al. Ursolic acid nanoparticles for oral delivery prepared by emulsion solvent evaporation method: Characterization, in vitro evaluation of radical scavenging activity and bioavailability[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1): 610–621.
- [20] DENG Y P, YANG F J, ZHAO X H, et al. Improving the skin penetration and antifebrile activity of ibuprofen by preparing nanoparticles using emulsion solvent evaporation method[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 114: 293–302.
- [21] ZHANG Y, LI Y, ZHAO X H, et al. Preparation, characterization and bioavailability of oral puerarin nanoparticles by emulsion solvent evaporation method[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(74): 69889–69901.
- [22] WANG L L, ZHAO X H, ZU Y G, et al. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of ginkgo biloba extract by preparing nanoparticles via emulsion solvent evaporation combined with freeze drying (ESE-FR)[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(81): 77346–77357.
- [23] MAHDAVI H, MIRZADEH H, HAMISHEHKAR H, et al. The effect of process parameters on the size and morphology of poly(D,L-lactide-co-glycolide) micro/nanoparticles prepared by an oil in oil emulsion/solvent evaporation technique[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 116(1): 528–534.
- [24] SINHA V R, TREHAN A. Development, characterization, and evaluation of ketorolac tromethamine-loaded biodegradable microspheres as a depot system for parenteral delivery[J]. *Drug Delivery*, 2008, 15(6): 365–372.

- [25] KAMALI H, ATAMANESH M, KAFFASH E, et al. Elimination of residual solvent from PLGA microspheres containing risperidone using supercritical carbon dioxide[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 57: 1–8.
- [26] SHARIFFA Y N, TAN T B, UTHUMPORN U, et al. Producing a lycopene nanodispersion: Formulation development and the effects of high pressure homogenization[J]. *Food Research International*, 2017, 101(15): 165–172.
- [27] ANARJAN N, TAN C P, NEHDI I A, et al. Colloidal astaxanthin: Preparation, characterisation and bioavailability evaluation[J]. *Food Chemistry*, 2012, 135(3): 1303–1309.
- [28] QI C, CHEN Y, HUANG J H, et al. Preparation and characterization of catalase-loaded solid lipid nanoparticles based on soybean phosphatidylcholine[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2012, 92(4): 787–793.
- [29] TAN C P, NAKAJIMA M. Effect of polyglycerol esters of fatty acids on physicochemical properties and stability of beta-carotene nanodispersions prepared by emulsification/evaporation method[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2005, 85(1): 121–126.
- [30] SHARIFFA Y N, TAN T B, ABAS F, et al. Producing a lycopene nanodispersion: The effects of emulsifiers[J]. *Food and Bioprocess Processing*, 2016, 98: 210–216.
- [31] CHU B S, ICHIKAWA S, KANAFUSA S. Preparation of protein-stabilized beta-carotene nanodispersions by emulsification- evaporation method[J]. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 2007, 84(11): 1053–1062.
- [32] SHEN X, ZHAO C H, LU J, et al. Physicochemical properties of whey-protein-stabilized astaxanthin nanodispersion and its transport via a Caco-2 monolayer[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(6): 1472–1478.
- [33] AGRAWAL H, JOSHI R, GUPTA M. Optimization of pearl millet-derived bioactive peptide microspheres with double emulsion solvent evaporation technique and its release characterization[J]. *Food Structure*, 2021, 29: 1–12.
- [34] PAULO F, PAULA V, ESTEVINHO L M, et al. Propolis microencapsulation by double emulsion solvent evaporation approach: Comparison of different polymeric matrices and extract to polymer ratio[J]. *Food and Bioprocess Processing*, 2021, 127: 408–425.
- [35] KIZILBEY K. Optimization of rutin-loaded PLGA nanoparticles synthesized by single-emulsion solvent evaporation method[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(1): 555–562.
- [36] RACHMAWATI H, YANDA Y L, RAHMA A, et al. Curcumin-loaded PLA nanoparticles: Formulation and physical evaluation[J]. *Scientia Pharmaceutica*, 2016, 84(1): 191–202.
- [37] FENG S M, WANG Z T, ZHAO J J, et al. Fabrication and characterization of water-soluble phyto-sterol ester nanodispersion by emulsification- evaporation combined ultrasonic method[J]. *Journal of Food Engineering*, 2020, 276: 1–8.
- [38] PAULO F, SANTOS L. Double emulsion solvent evaporation approach as a novel eugenol delivery system – Optimization by response surface methodology[J]. *Industrial Crops and Products*, 2018, 126: 287–301.
- [39] LEE D H, SIM G S, KIM J H, et al. Preparation and characterization of quercetin-loaded polymethyl methacrylate microcapsules using a polyol-in-oil-in-polyol emulsion solvent evaporation method[J]. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2007, 59(12): 1611–1620.
- [40] TEO A, GOH K K T, WEN J Y, et al. Physicochemical properties of whey protein, lactoferrin and Tween 20 stabilised nanoemulsions: Effect of temperature, pH and salt[J]. *Food Chemistry*, 2016, 197(Pt A): 297–306.
- [41] CHEONG J N, TAN C P, MAN Y B C, et al. Alpha-Tocopherol nanodispersions: Preparation, characterization and stability evaluation[J]. *Journal of Food Engineering*, 2008, 89(2): 204–209.
- [42] TAHERZADEH S, NAEIMIFAR A, MEHRABANI YEGANEH E, et al. Preparation, statistical optimization and characterization of propolis-loaded solid lipid nanoparticles using Box-Behnken design[J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2021, 11(2): 301–310.
- [43] TRONCOSO E, AGUILERA J M, MCCLEMENTS D J. Fabrication, characterization and lipase digestibility of food-grade nanoemulsions[J]. *Food Hydrocol-*

- loids, 2011, 27(2): 355–363.
- [44] 杨晓军, 赵李阳, 李青阳, 等. 乳液稳定性对溶剂挥发法制备微胶囊的影响[J]. 北京工业大学学报, 2020, 46(2): 199–207.
- YANG X J, ZHAO L Y, LI Q Y, et al. Effect of emulsion stability on preparation of microcapsules by solvent evaporation method[J]. Journal of Beijing University of Technology, 2020, 46(2): 199–207.
- [45] TAN C P, NAKAJIMA M. beta-Carotene nanodispersions: Preparation, characterization and stability evaluation[J]. Food Chemistry, 2005, 92(4): 661–671.
- [46] MICHELON M, HUANG Y T, DE LA TORRE L G, et al. Single-step microfluidic production of W/O/W double emulsions as templates for beta-carotene-loaded giant liposomes formation[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 366: 27–32.
- [47] 李椿方, 程华, 梁浩. 膜乳化法制备莱菔硫烷微胶囊的研究[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(15): 73–76.
- LI C F, CHENG H, LIANG H. Sulforaphane microcapsules prepared by membrane emulsification method[J]. Food Research and Development, 2015, 36(15): 73–76.
- [48] PULINGAM T, FOROOZANDEH P, CHUAH J A, et al. Exploring various techniques for the chemical and biological synthesis of polymeric nanoparticles[J]. Nanomaterials, 2022, 12(3): 1–27.
- [49] ZIELINSKA A, CARREIRO F, OLIVEIRA A M, et al. Polymeric nanoparticles: Production, characterization, toxicology and ecotoxicology[J]. Molecules, 2020, 25(16): 1–20.
- [50] NAVA-ARZALUZ M G, PIÑÓN-SEGUNDO E, GANEM-RONDERO A, et al. Single emulsion-solvent evaporation technique and modifications for the preparation of pharmaceutical polymeric nanoparticles[J]. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 2012, 6(3): 209–223.
- [51] GAGLIARDI A, GIULIANO E, VENKATESWARARAO E, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 1–24.
- [52] EL-MESSERY T M, ALY E, LÓPEZ-NICOLAS R, et al. Bioaccessibility and antioxidant activity of PCL-microencapsulated olive leaves polyphenols and its application in yogurt[J]. Journal of Food Science, 2021, 86(10): 4303–4315.
- [53] LIU Z W, ZHOU Y X, WANG L H, et al. Multi-spectroscopies and molecular docking insights into the interaction mechanism and antioxidant activity of astaxanthin and beta-lactoglobulin nanodispersions[J]. Food Hydrocolloids, 2021, 117: 1–9.
- [54] LEONG W F, CHEONG K W, LAI O M, et al. Response surface modeling of processing parameters for the preparation of phytosterol nanodispersions using an emulsification-evaporation technique[J]. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2011, 88(5): 717–725.
- [55] 邱琳, 赵修华, 祖元刚, 等. 熊果酸纳米粒的乳化溶剂蒸发制备工艺、表征及溶出特征[J]. 中草药, 2018, 49(10): 2387–2393.
- QIU L, ZHAO X H, ZU Y G, et al. Preparation, characterization, and dissolution characteristics of ursolic acid nanoparticles prepared by emulsion solvent evaporation method[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2018, 49(10): 2387–2393.
- [56] 祖畅, 李永, 赵修华, 等. 水溶性甘草次酸冻干粉制备及理化分析[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(3): 514–518.
- ZU C, LI Y, ZHAO X H, et al. Preparation and physicochemical analysis of water-soluble glycyrrhetic acid freeze-dried powder[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2017, 37(3): 514–518.
- [57] YI J, LAM T I, YOKOYAMA W, et al. beta-Carotene encapsulated in food protein nanoparticles reduces peroxyl radical oxidation in Caco-2 cells[J]. Food Hydrocolloids, 2014, 43(1): 31–40.
- [58] AJEESHKUMAR K K, ANEESH P A, RAJU N, et al. Advancements in liposome technology: Preparation techniques and applications in food, functional foods, and bioactive delivery: A review[J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2021, 20(2): 1280–1306.
- [59] LARGE D E, ABDELMESSIH R G, FINK E A, et al. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2021, 176: 1–14.
- [60] FILIPCZAK N, PAN J Y, YALAMARTY S S K, et al. Recent advancements in liposome technology[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2020, 156(SI):

- 4–22.
- [61] OSSAI E C, KUROIWA T, HORIKOSHI K, et al. Lipid vesicle preparation using W/O/W multiple emulsions via solvent evaporation: The effect of emulsifiers on the entrapment yield of hydrophilic materials[J]. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 2019, 96(12): 1405–1416.
- [62] 施吉祥, 朱菁, 徐希明, 等. 麦冬多糖多囊脂质体的制备及其抗2型糖尿病活性的研究[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 54–60.
- SHI J X, ZHU J, XU X M, et al. Preparation of *Ophiopogon japonicus* polysaccharide-loaded multivesicular liposomes and its anti-type 2 diabetic effect[J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2018, 35(5): 54–60.
- [63] 袁佳妮, 秦伟栋, 韩俐莹, 等. 复乳化-溶剂挥发法制备树舌多糖长循环热敏脂质体的方法研究及质量表征[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(3): 161–165.
- YUAN J N, QIN W D, HAN L Y, et al. Study on preparation and quality characterization of long-circulating thermosensitive liposomes of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by double emulsion solvent evaporation method[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2019, 21(3): 161–165.
- [64] LEE S J, CHOI S J, LI Y, et al. Protein-stabilized nanoemulsions and emulsions: Comparison of physicochemical stability, lipid oxidation, and lipase digestibility[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(1): 415–427.
- [65] TEO A, LEE S J, GOH K K T, et al. Kinetic stability and cellular uptake of lutein in WPI-stabilised nanoemulsions and emulsions prepared by emulsification and solvent evaporation method [J]. *Food Chemistry*, 2017, 221: 1269–1276.
- [66] 孙勤, 王丽娟. 酪蛋白酸钠稳定的海藻油纳米乳液制备及表征[J]. *现代食品科技*, 2016, 32(6): 183–187.
- SUN Q, WANG L J. Preparation and characterization of algal oil nanoemulsions stabilized by casein sodium[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2016, 32(6): 183–187.
- [67] GANESAN P, RAMALINGAM P, KARTHIVASHAN G, et al. Recent developments in solid lipid nanoparticle and surface-modified solid lipid nanoparticle delivery systems for oral delivery of phyto-bioactive compounds in various chronic diseases[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13: 1569–1583.
- [68] AGRAWAL P, TATODE A, UMEKAR M, et al. Solid lipid nanoparticle for the delivery of docetaxel: A review[J]. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2020, 10(5): 224–228.
- [69] POOVI G, VIJAYAKUMAR T M, DAMODHARAN N. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review of the effect of physicochemical formulation factors in the optimization process, different preparation technique, characterization, and toxicity[J]. *Current Nanoscience*, 2019, 15(5): 436–453.
- [70] ELMOWAFY M, AL-SANEA M M. Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies[J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2021, 29(9): 999–1012.
- [71] SUBRAMANIAM B, SIDDIK Z H, NAGOOR N H. Optimization of nanostructured lipid carriers: Understanding the types, designs, and parameters in the process of formulations [J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2020, 22(6): 1–29.
- [72] JAVED S, MANGLA B, ALMOSHARI Y, et al. Nanostructured lipid carrier system: A compendium of their formulation development approaches, optimization strategies by quality by design, and recent applications in drug delivery[J]. *Nanotechnology Reviews*, 2022, 11(1): 1744–1777.
- [73] GUO J, XING X W, LV N, et al. Therapy for myocardial infarction: *In vitro* and *in vivo* evaluation of puerarin-prodrug and tanshinone co-loaded lipid nanoparticulate system [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 120: 1–10.
- [74] CHAUDHARI V S, MURTY U S, BANERJEE S. Nanostructured lipid carriers as a strategy for encapsulation of active plant constituents: Formulation and *in vitro* physicochemical characterizations[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2021, 235: 1–8.
- [75] 金银秀, 王玉新, 石雷, 等. 奥卡西平纳米脂质载体的制备及理化性质研究[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(7): 587–591.
- JIN Y X, WANG Y X, SHI L, et al. Preparation of oxcarbazepine nanostructured lipid carriers and their physicochemical properties[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2017, 52(7): 587–591.

- [76] VARELA -FERNÁNDEZ R, GARCÍA -OTERO X, DÍAZ-TOMÉ V, et al. Lactoferrin-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs) as a new formulation for optimized ocular drug delivery[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2022, 172: 144-156.

The Application of Emulsification Solvent Evaporation Method in Delivery System

Wei Yajie, Gao Yanxiang*

(*College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083*)

Abstract A delivery system can enhance the solubility, stability and bioavailability of bioactive substances by encapsulating them and thus make it convenient application in the food, medicine, cosmetics and other fields. Emulsification solvent evaporation is a common method to prepare delivery carriers of active substances, its characteristics including use of mild conditions, ease of use and scale-up, lower residual solvent and so on. After introduction of emulsification solvent evaporation method, this paper summarizes the influence of material selection and preparation process on the delivery carriers, as well as the research progress on the application of this method in the delivery system, in order to promote further research and practical application of emulsification solvent evaporation method.

Keywords emulsification solvent evaporation method; bioactive substance; delivery system; material selection; preparation process