

丹莲肝康颗粒中药材的提取工艺研究

李智勇*,王洛临,施之琪,徐文杰,陈雪婷(广东省中医药工程技术研究院,广州 510095)

中图分类号 R914;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0522-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.29

摘要 目的:优选丹莲肝康颗粒中药材的提取工艺。方法:以丹参酮Ⅱ_A提取率和干膏得率为指标,采用均匀设计法优选丹参和紫草醇提工艺中的乙醇体积分数、乙醇用量、浸泡时间、提取时间、提取次数;以野黄芩苷和丹酚酸B的提取率及干膏得率为指标,采用正交设计试验法对水提工艺中的加水量、提取时间、提取次数进行优化,对最优处方工艺进行验证。结果:最佳醇提工艺为丹参、紫草加9.6倍95%乙醇,浸泡3 h,提取2次,每次20 min;3次验证试验显示,丹参酮Ⅱ_A提取率平均值为44.73%,干膏得率平均值为25.55%。药渣和其余药材加水提取3次,第1次加水12倍量水,第2、3次分别加水10倍量,每次提取1 h;3次验证试验丹酚酸B提取率平均值为47.67%,野黄芩苷提取率平均值为71.67%,干膏得率平均值为24.63%。结论:优选的提取工艺稳定可行,为丹莲肝康颗粒的制备提供了科学依据。

关键词 丹莲肝康颗粒;提取工艺;丹参酮Ⅱ_A;丹酚酸B;野黄芩苷

Study on the Extraction Process of Chinese Medicinal Materials in Danlian Gankang Granules

LI Zhi-yong, WANG Luo-lin, SHI Zhi-qi, XU Wen-jie, CHEN Xue-ting (Guangdong Province Engineering Technology Research Institute of Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction process of Chinese medicinal materials in Danlian gankang granules. METHODS: With the index of extraction rate of Tanshinone II_A and dry extract yielding rate, uniform design was conducted to optimize the alcohol extraction process of *Salvia* and *Arnebiae Radix* in respects of alcohol concentration, the amount of ethanol, soaking time, extraction time and extraction times. With the index of extraction rate and dry extract yielding rate of scutellarin and Sal B, orthogonal experiment method was conducted for the optimization of water extraction amount, extraction time and extraction times and verification of optimal formulation process. RESULTS: The optimum alcohol extraction process was as follows, *Salvia* and *Arnebiae Radix* were added 9.6 times of 95% ethanol with 3 h soaking time and twice of extraction time each for 20 min. The average extraction rate of 3 Tanshinone II_A verification tests was 44.73%; dry extract yielding rate was 25.55%. And the residual dregs with other remaining herbs were extracted three times with water, 12 times the amount of water was added for the first time, 10 times for the second and third time, with 1 h extract each time. In three verification tests, Sal B extraction rates were with an average of 47.67%; scutellarin extraction rates were with an average of 71.67%; dry extract yielding rate were with an average of 24.63%. CONCLUSIONS: The optimized extraction process is stable and feasible. It provides a scientific reference for the preparation of Danlian gankang granules.

KEYWORDS Danlian gankang granules; Extraction process; Tanshinone II_A; Sal B; Scutellarin

丹莲肝康颗粒为我院临床经验方所得药物,主要由半枝莲、丹参、紫草、赤芍、鳖甲、莪术等药物组成,具有清热利湿、活血化痰、软坚散结等功效。其主要治疗面色晦暗、头晕耳鸣、五心烦热、腰腿酸软、齿鼻衄血、肺下痞块等症^[1];临床用于肝肾阴虚型慢性肝炎及肝硬化早期。为保证本制剂质量和临床疗效,优选其最佳提取工艺条件,结合处方中各药材的理化性质,初定提取工艺路线为:丹参和紫草进行醇提后,再对药渣和其余药材进行水煎煮,得丹莲肝康浓缩液。由于方中半枝莲和丹参共为君药,所以本研究分别以丹参中丹参酮Ⅱ_A的提取率和干膏得率为考察指标,采用均匀设计法优选丹参和紫草的醇提工艺;以半枝莲中主要成分野黄芩苷和丹参中主要成分丹酚酸B的提取率以及干膏得率为考察指标,采用正交设计试验法优选水提工艺。现将试验方法与结果报道如下。

1 材料

1.1 仪器

* 副主任中药师,博士。研究方向:中药制剂及中药质量标准研究。电话:020-83501292。E-mail:aaalzy@163.com

1200 高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司);XS 204 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);JJ300 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);DHG 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 药品、药材与试剂

丹参酮Ⅱ_A对照品(批号:110766-200619,供含量测定用)、丹酚酸B对照品(批号:111562-200908,纯度:95.4%)和野黄芩苷对照品(批号:110842-201207,纯度:92.1%)均由中国食品药品检定研究院提供;半枝莲(*Scutellariae barbatae herba*,批号:121028)、丹参(*Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma*,批号:121028)、紫草(*Arnebiae radix*,批号:121130)、赤芍(*Paeoniae radix rubra*,批号:121028)、鳖甲(*Trionycis carapax*,批号:120821)、莪术(*Curcumae rhizoma*,批号:120903)均由广州市中芝源中药有限公司提供,并经广东省中医药工程技术研究院王洛临主任中药师鉴定均为真品。其中丹参中含丹参酮Ⅱ_A(0.42%)和丹酚酸B(3.93%),半枝莲中含野黄芩苷(0.24%);甲醇、乙腈为色谱纯,水为双蒸水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 干膏得率的测定 精密吸取丹参肝康浓缩液 20 ml,置于干燥至恒质量的蒸发皿中,水浴蒸干,按干燥失重测定法^[2]测定,计算干膏得率:干膏得率(%)=($m \times V$)/(20 $\times m_1$) $\times 100\%$ (m 为20 ml浓缩液中干浸膏质量, V 为定容体积, m_1 为药材质量)。

2.1.2 丹参酮 II_A的含量测定^[2] (1)对照品溶液的配制。精密称取丹参酮 II_A对照品适量,置于棕色量瓶中,加甲醇稀释成每 1 ml 含丹参酮 II_A 40.2 μg 的溶液,即得。(2)供试品溶液的配制。精密吸取丹参肝康浓缩液 1 ml,置于 50 ml 量瓶中,加入 45 ml 甲醇,超声处理(功率:100 W,频率:50 kHz)15 min,放冷,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,即得。(3)色谱条件与方法学考察。色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈(150 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(80:20, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:270 nm;柱温:25 $^{\circ}\text{C}$;进样量:10 μl 。以峰面积(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标,得回归方程: $y=25.278x+1.76$ ($r=0.999\ 90$, $n=5$),结果表明,丹参酮 II_A在 6.4~32 $\mu\text{g/ml}$ 质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。丹参酮 II_A精密密度试验 RSD 为 0.73% ($n=5$),表明精密密度良好;供试品溶液在 8 h 内基本稳定,RSD 为 1.26% ($n=5$);平均加样回收率为 98.23%,RSD 为 1.55% ($n=6$)。色谱专属性试验结果显示,丹参阴性对照供试品色谱在丹参酮 II_A对照品相应的保留时间上无色谱峰,表明阴性对照无干扰。

2.1.3 丹酚酸 B 的含量测定^[2] (1)对照品溶液的配制。精密称取丹酚酸 B 对照品适量,加甲醇制成每 1 ml 含丹酚酸 B 282.5 μg 的对照品溶液。(2)供试品溶液的配制。精密量取丹参肝康浓缩液 5 ml,置于 50 ml 量瓶中,加入甲醇 40 ml,超声处理(功率:220 W,频率:50 kHz)30 min,取出,放冷,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。(3)色谱条件与方法学考察。色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈(150 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相:[甲醇-乙腈(3:1, V/V)]-1% 甲酸水溶液(38:62, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:286 nm;柱温:25 $^{\circ}\text{C}$;进样量:10 μl 。以峰面积(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标,得回归方程: $y=12.26x-142.64$ ($r=0.999\ 95$, $n=5$),结果表明,丹酚酸 B 在 22.6~282.50 $\mu\text{g/ml}$ 质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。丹酚酸 B 精密密度试验 RSD 为 1.61% ($n=5$),表明精密密度良好;供试品溶液在 8 h 内基本稳定,RSD 为 1.86% ($n=5$);平均加样回收率为 97.59%,RSD 为 1.35% ($n=6$)。色谱专属性试验结果显示,丹参阴性对照供试品色谱在丹酚酸 B 对照品相应的保留时间上无色谱峰,表明阴性对照无干扰。

2.1.4 野黄芩苷的含量测定^[2] (1)对照品溶液的配制。精密称取野黄芩苷对照品 7.96 mg,置于 50 ml 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,制成每 1 ml 含 159.20 μg 的野黄芩苷对照品溶液。(2)供试品溶液的配制。精密量取丹参肝康浓缩液 5 ml,置于 50 ml 量瓶中,加入水 40 ml,超声处理(功率:220 W,频率:50 kHz)30 min,取出,放冷,加水至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。(3)色谱条件与方法学考察。色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈(150 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.1% 磷酸溶液(33:67, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:335 nm;柱温:25 $^{\circ}\text{C}$ 。以峰面积(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标,得回归方程: $y=34.685x-11.517$ ($r=0.999\ 96$),结果表明,野黄芩苷在 7.96~159.20 $\mu\text{g/ml}$ 质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。野黄芩苷精密密度试验 RSD 为 1.33% ($n=5$),表明精密密度良好;

供试品溶液在 8 h 内基本稳定,RSD 为 1.08% ($n=5$);平均加样回收率为 98.61%,RSD 为 1.54% ($n=6$)。色谱专属性试验结果显示,半枝莲阴性对照供试品色谱在野黄芩苷对照品相应的保留时间上无色谱峰,表明阴性对照无干扰。

2.2 均匀设计法优选醇提取工艺研究

2.2.1 因素水平 根据丹参和紫草中所含有效成分的理化性质,选取乙醇体积分数(X_1 ,%)、乙醇用量(X_2 ,倍)、浸泡时间(X_3 ,h)、提取时间(X_4 ,min)、提取次数(X_5)作为考察因素,以丹参酮 II_A提取率(丹参酮 II_A提取率%=提取液中丹参酮 II_A总量/药材中丹参酮 II_A总量 $\times 100\%$)(Y_1 ,权重系数 0.7)与干膏得率(Y_2 ,权重系数 0.3)为考察指标,采用均匀设计表 $U_{12}^*(12^5)$ ^[9]安排试验。照各试验安排,称取丹参 60 g 和紫草 40 g,加入乙醇浸泡适当时间,使药材充分润湿,加热回流提取,滤过,合并,回收乙醇,浓缩并定容至 250 ml,按“2.1.1”和“2.1.2”项下方法测定出膏率与丹参酮 II_A的含量。因素与水平见表 1,试验安排和结果见表 2。

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X_1	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
X_2	12	11	10	9	8	7	12	11	10	9	8	7
X_3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
X_4	20	40	60	80	100	120	20	40	60	80	100	120
X_5	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2

表 2 均匀设计试验安排和结果

Tab 2 Schedule and results of uniform design $U_{12}^*(12^5)$ test

编号	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y_1 , %	Y_2 , %	Y 综合评分
1	1(40)	3(10)	4(3)	9(60)	12(2)	31.16	26.90	78.92
2	2(45)	6(7)	8(3)	5(100)	11(1)	16.76	15.52	43.57
3	3(50)	9(10)	12(3)	1(20)	10(2)	43.55	21.94	93.52
4	4(55)	12(7)	3(2)	10(80)	9(1)	31.26	16.18	67.59
5	5(60)	2(11)	7(2)	6(120)	8(2)	29.45	27.99	77.34
6	6(65)	5(8)	11(2)	2(40)	7(1)	31.13	17.71	69.02
7	7(70)	8(11)	2(1)	11(100)	6(2)	41.06	26.06	93.93
8	8(75)	11(8)	6(1)	7(20)	5(1)	35.04	13.93	71.25
9	9(80)	1(12)	10(1)	3(60)	4(2)	17.59	16.57	46.03
10	10(85)	4(9)	1(0)	12(120)	3(1)	12.54	14.49	35.69
11	11(90)	7(12)	5(0)	8(40)	2(2)	35.84	15.23	73.91
12	12(95)	10(9)	9(0)	4(80)	1(1)	33.95	6.20	61.21

注: $Y=(Y_1/Y_{1\max})\times 0.7\times 100+(Y_2/Y_{2\max})\times 0.3\times 100$

Note: $Y=(Y_1/Y_{1\max})\times 0.7\times 100+(Y_2/Y_{2\max})\times 0.3\times 100$

2.2.2 结果分析 采用 DPS v6.55 版数据处理系统对试验结果进行逐步回归,回归方程为: $Y=-333.39+0.32X_1+129.72X_2-339.13X_3-8.921\ 2X_4^2-0.000\ 1X_4^3+0.084\ 2X_4X_5+3.432\ 7X_2X_5+31.856\ 7X_2X_5-19.527\ 5X_3X_5$,相关系数 $r=0.945\ 4$, $S=6.115$, $F=112.835$ 。上述方程经 F 检验具有显著意义($P<0.05$),表示差异具有统计学意义。从回归方程可以求得最佳参数为:取处方量的丹参和紫草,加 9.6 倍量 95% 的乙醇,浸泡 3 h,提取 2 次,每次提取 20 min。

2.2.3 验证试验 取处方量药材 3 份,每份 200 g,加入 9.6 倍量 95% 的乙醇,浸泡 3 h,回流提取 2 次,每次 20 min,滤过,合并,浓缩,定容至 500 ml,依法测定。3 次验证试验结果显示,丹参酮 II_A提取率分别为 45.23%、43.96%、44.99%,平均值为 44.73%;干膏得率分别为 24.59%、25.91%、26.15%,平均值为

25.55% ; 综合评分分别为 99.06、98.44、100.35, 平均值为 99.28, RSD=0.98% (n=3)。以上数据优于表 2 中各试验结果, 表明该提取工艺稳定可靠、重复性好。

2.3 水提工艺研究

2.3.1 吸水率的考察 称取处方量的药材 3 份, 每份 130 g, 分别加 10 倍量的水浸泡, 每隔 1 h 观察 1 次浸透心情况, 直至药材全部浸透。滤过, 称质量, 计算药材吸水率[药材吸水率(%)=(湿药材质量-药材质量)/药材质量×100%], 结果分别为 151.09%、159.24%、153.80%, 平均值为 154.71%。本结果为加水倍量提供了参考。

2.3.2 正交设计试验法优选水提工艺研究 选取提取次数(A)、提取时间(B, min)、加水量(C, 倍)作为考察因素, 进行 $L_9(3^4)$ 正交试验^[9], 以丹酚酸 B 提取率[丹酚酸 B 提取率(%)=提取液中丹酚酸 B 总量/药材中丹酚酸 B 总量×100%](Y_3 , 权重系数 0.4)、野黄芩苷提取率[野黄芩苷提取率(%)=提取液中野黄芩苷总量/药材中野黄芩苷总量×100%](Y_4 , 权重系数 0.4)和干膏得率(Y_5 , 权重系数 0.2)为考察指标综合评价, 筛选最佳工艺。因素与水平见表 3, 试验设计及结果见表 4, 方差分析见表 5。

表 3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素		
	A	B	C
1	1	30	12, 10, 10
2	2	60	14, 12, 12
3	3	90	16, 14, 14

表 4 试验设计及结果

Tab 4 Design and results of tests

试验号	因素				Y_3 , %	Y_4 , %	Y_5 , %	Y' 综合评分
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	24.24	43.69	13.56	54.58
2	1	2	2	2	32.33	49.97	14.92	66.26
3	1	3	3	3	32.94	52.06	17.51	69.77
4	2	1	2	3	30.62	72.08	18.32	78.43
5	2	2	3	1	43.26	78.32	21.16	95.36
6	2	3	1	2	37.33	70.62	25.35	89.01
7	3	1	3	2	35.89	67.74	23.94	85.16
8	3	2	1	3	40.97	68.01	25.87	91.41
9	3	3	2	1	42.23	70.13	27.54	94.87
K_1	190.60	218.17	234.99	244.81				
K_2	262.80	253.03	239.56	240.43		$\sum X_i=724.851$		
K_3	271.44	253.65	250.30	239.61		$P=58.378.89$		
R	26.95	11.83	5.10	1.73				

注: $Y' = (Y_3/Y_{3max} + Y_4/Y_{4max}) \times 0.4 \times 100 + Y_5/Y_{5max} \times 0.2 \times 100$

Note: $Y' = (Y_3/Y_{3max} + Y_4/Y_{4max}) \times 0.4 \times 100 + Y_5/Y_{5max} \times 0.2 \times 100$

表 5 方差分析

Tab 5 Variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	1313.65	2	656.83	251.83	<0.01
B	274.86	2	137.43	52.69	<0.05
C	41.20	2	20.60	7.90	
空白	5.22	2	2.61	1.00	

注: $F_{0.01}(2, 2) = 99.00, F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

Note: $F_{0.01}(2, 2) = 99.00, F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

由表 3、表 4、表 5 可见, 最优工艺组合为 $A_3B_3C_3$ 。方差分析结果表明, 提取次数和提取时间均对提取结果有显著影响 ($P < 0.05$), 而加水倍量对结果无显著影响。综合考虑生产效率和节能等各方面因素, 确定优选工艺组合为 $A_3B_3C_1$, 即加水提取 3 次, 第 1 次加水 12 倍量, 第 2、3 次各加水 10 倍量, 每次提取 90 min。

2.3.3 验证试验 按处方比例, 称取 3 份药材, 每份 220 g, 醇提工艺中, 丹参和紫草加入 9.6 倍量 95% 的乙醇, 浸泡 3 h, 回流提取 2 次, 每次 20 min, 滤过, 合并滤液另器存储; 药渣与其余药材加水提取 3 次, 第 1 次加 12 倍量水, 第 2、3 次各加 10 倍量水, 每次提取 90 min, 合并水提取液, 浓缩, 定容至 500 ml, 测定。3 次验证试验结果显示, 丹酚酸 B 提取率分别为 46.84%、48.96%、47.21%, 平均值为 47.67%; 野黄芩苷提取率分别为 71.57%、73.21%、70.22%, 平均值为 71.67%; 干膏得率分别为 25.09%、24.88%、23.91%, 平均值为 24.63%; 综合评分分别为 98.09、100.74、96.89, 平均值为 98.57, RSD 为 2.00%。这表明该工艺基本稳定、可行。

3 讨论

3.1 醇提工艺研究

均匀设计可以将试验有关因素的各水平数均匀分散在实验范围内, 尤其适合中药处方筛选、提取工艺优化等经常涉及多因素、多水平的试验, 目前已成为中药处方拆方优化^[6-7]、配伍剂量优选^[8-9]、工艺筛选与优化^[10]、药理药效筛选^[11]等研究中的常用试验设计方法之一。本研究中采用均匀设计法对丹参、紫草的醇提工艺条件优选, 验证试验结果显示, 该工艺稳定可行。

3.2 水提工艺研究

以丹酚酸 B 和野黄芩苷的提取率及干膏得率为考察指标, 采用多指标归一化加权法, 综合评价优选丹参肝康颗粒的水提取工艺。由于复方中的化学成分繁多, 野黄芩苷的色谱峰分离不佳, 后参考文献方法^[3, 12], 分别以甲醇-0.1% 磷酸溶液、乙腈-流动相 0.1% 磷酸溶液等为流动相, 并不断调整流动相的比例, 最终以甲醇-0.1% 磷酸溶液 (33:67, V/V) 为流动相, 并在测定后以甲醇-流动相等梯度洗脱色谱柱。结果色谱分析时间适中, 没有杂质色谱峰的干扰, 适于本制剂中野黄芩苷的含量测定。

综上所述, 本研究中醇提和水提工艺验证结果均与优选结果基本吻合, 表明优选的工艺合理、工艺条件稳定可行。

参考文献

- [1] 柴霞. 张俊富教授治疗肝病的经验[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(1): 16.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 71、附录 51.
- [3] 赵向阳, 沈静, 刘峰, 等. RP-HPLC 法测定复方半支莲胶囊中野黄芩苷含量[J]. 安徽医药, 2005, 9(5): 348.
- [4] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994: 72.
- [5] 许梦寒, 农毅清, 蒋林. 多指标正交试验优选保健食品蓝参降脂咀嚼片醇提工艺[J]. 中国药师, 2014, 17(3): 366.
- [6] 王秀凤, 张磊, 唐小娅, 等. 基于决策规则模型及均匀设计拆方的右归丸配伍规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 321.

青藤碱乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E纳米粒的制备及处方工艺优化

徐红^{1*},高萌²,张成鸿¹,徐静¹,孙艺平¹,王洪刚^{3#}(1.大连医科大学基础医学院,辽宁大连 116044;2.大连医科大学药学院,辽宁大连 116044;3.大连医科大学附属第一医院药剂科,辽宁大连 116011)

中图分类号 R284.62;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0525-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.30

摘要 目的:为了提高青藤碱的稳定性并减慢其释放,制备青藤碱乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E(PLGA-TPGS)纳米粒(SPTN)并对其处方工艺进行优化。方法:以PLGA-TPGS为载体,采用超声乳化-溶剂挥发法制备SPTN,以粒径、载药量和包封率为评价指标,通过单因素考察和正交设计试验优化青藤碱与载体的配比、乳化剂TPGS水溶液的浓度(g/100 ml)、超声功率和超声时间,并对最优处方进行验证。结果与结论:成功制得SPTN。最优处方工艺为青藤碱与载体配比为3:10、TPGS水溶液浓度为0.06 g/100 ml、超声功率为200 W、超声时间为6 min。所制备的3批SPTN的平均粒径、载药量和包封率分别为(194.6±2.8) nm、(9.5±0.7)%、(41.3±1.6)%。

关键词 青藤碱;纳米粒;乳酸羟基乙酸共聚物-水溶性维生素E;粒径;载药量;包封率

Optimization of Preparation and Formula Technique of Sinomenine-loaded Poly(lactic-co-glycolic Acid)/D- α -tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate Nanoparticles

XU Hong¹, GAO Meng², ZHANG Cheng-hong¹, XU Jing¹, SUN Yi-ping¹, WANG Hong-gang³(1.College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 2.College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3.Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Sinomenine (SIN)-loaded poly(lactic-co-glycolic acid)/D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (PLGA-TPGS) nanoparticles (SPTN) and optimize its formula technical conditions in order to improve the stability of SIN and slow down the release of it. METHODS: SPTN were prepared by ultrasonic emulsion/solvent evaporation technique using PLGA-TPGS as carrier. Using particle size, drug-loading amount and entrapment efficiency as index, single factor and orthogonal design were adopted to optimize the ratio of SIN to PLGA-TPGS, concentration of TPGS, ultrasonic power and ultrasonic time. The optimal formula was validated. RESULTS & CONCLUSIONS: SPTN is prepared successfully. The optimal formula was as follows with the ratio of SIN to PLGA-TPGS 3:10, concentration TPGS 0.06 g/100 ml, ultrasonic power 200 W, ultrasonic time 6 min. Mean particle size, drug-loading amount and entrapment efficiency were (194.6±2.8) nm, (9.5±0.7)% and (41.3±1.6)%, respectively.

KEYWORDS Sinomenine; Nanoparticles; PLGA-TPGS; Particle size; Drug-loading amount; Entrapment efficiency

青藤碱(Sinomenine, SIN)是从中药青风藤中提取的生物碱单体,临床多用其盐酸盐,具有明显抗炎、抗免疫、镇痛等药

理作用。国内已有盐酸青藤碱片、盐酸青藤碱注射液等用于临床^[1],并有脂质体、微乳、凝胶、微球等新剂型在研究中^[2]。陈

[7] 王秀峰,刘新军,孙继佳,等.基于均匀设计与灰色关联分析的中药碧血胶囊成分配伍组方研究[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1 189.

[8] 李殊臻,边洪荣,刘晓龙.均匀设计黄芪桂枝五物汤中不同剂量配伍白芍总苷含量变化比较的研究[J].贵阳中医学院学报,2013,35(4):297.

[9] 贺燕,温富春,纪凤兰,等.均匀设计法筛选三七、山楂有

效部位组合物剂量配比[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(19):248.

[10] 吴秦西,王友利,张燕,等.均匀设计法优化藏药小檗皮的煎煮法提取工艺[J].时珍国医国药,2013,24(7):1 637.

[11] 全欣,陈高峰,陆雁,等.基于均匀设计分析黄芪汤活性组分抗二甲亚硝胺大鼠肝纤维化的配伍作用[J].中国中西医结合杂志,2011,31(10):1 389.

[12] 段晓红,黎奔,陈朝,等.HPLC法测定灯盏生脉胶囊中野黄芩苷的含量[J].临床医学工程,2011,18(10):1 517.

* 实验师。研究方向:药物新制剂与新技术。电话:0411-86110323。E-mail:859133790@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0411-83635963-7079。E-mail:13840805901@139.com

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-11-17)

(编辑:刘萍)