

# 恩替卡韦-PLGA 缓释微球的处方优化及体外释药研究<sup>Δ</sup>

林凤云<sup>1,2\*</sup>, 罗 易<sup>3</sup>, 何雄伟<sup>4#</sup> (1.重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331; 2.重庆市药物制剂工程技术研究中心, 重庆 401331; 3.重庆市第九人民医院药剂科, 重庆 400700; 4.重庆市第九人民医院临床药学研究室, 重庆 400700)

中图分类号 R943      文献标志码 A      文章编号 1001-0408(2016)25-3549-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.28

**摘 要** 目的: 优化恩替卡韦聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)缓释微球的处方, 并考察其体外释药特性。方法: 采用乳化-溶剂挥发法制备恩替卡韦-PLGA 缓释微球; 以微球的包封率、载药量的综合评分为评价指标, 设计正交试验优化投药量、药物-PLGA 质量比、PLGA 质量浓度、油相-水相体积比、聚乙烯醇(PVA)浓度, 并进行验证试验; 考察所制微球形态、粒径及体外释药情况( $Q$ )。结果: 最优处方为恩替卡韦 20 mg、恩替卡韦-PLGA 质量比 1:10、PLGA 质量浓度 200 mg/ml、油相-水相体积比 1:10、PVA 浓度 2%。所制恩替卡韦-PLGA 缓释微球的包封率为  $(86.52 \pm 3.25)\%$ , 载药量为  $(18.36 \pm 1.37)\%$ , RSD 均小于 5.0% ( $n=3$ ); 其表面光滑圆整, 平均粒径为 58.35  $\mu\text{m}$ ;  $Q_{10\text{ h}}$ 、 $Q_{96\text{ h}}$ 、 $Q_{360\text{ h}}$  分别为 9.6%、42.9%、89.6%, 体外释药符合 Higuchi 模型( $r^2=0.9658$ )。结论: 优化处方所制恩替卡韦-PLGA 缓释微球的缓释性能良好。

**关键词** 恩替卡韦; 缓释微球; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 体外释药; 正交试验; 制备; 处方优化

## Study on the Formulation Optimization of Entecavir PLGA Sustained-release Microspheres and Its Drug Release *in vitro*

LIN Fengyun<sup>1,2</sup>, LUO Yi<sup>3</sup>, HE Xiongwei<sup>4</sup> (1.School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 2.Engineering Research Center of Chongqing Pharmaceutical Sciences, Chongqing 401331, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China; 4.Dept. of Clinic Pharmacy Laboratory, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation of entecavir PLGA sustained-release microspheres, and explore its drug release *in vitro*. METHODS: PLGA sustained-release microspheres was prepared by emulsification-solvent evaporation method. Using composite score of entrapment efficacy and drug loading as indexes, orthogonal test was designed to optimize drug amount, drug-PLGA mass ratio, PLGA mass concentration, oil phase-aqueous phase volume ratio and polyvinyl alcohol (PVA) concentration; and validation test was also conducted. The prepared microsphere morphology, particle size and drug release *in vitro* were detected. RESULTS: The optimized formulation was entecavir 20 mg, entecavir-PLGA mass ratio 1:10, PLGA mass concentration 200 mg/ml, oil phase-aqueous phase volume ratio 1:10, and PVA concentration 2%; entrapment efficacy was  $(86.52 \pm 3.25)\%$ , drug loading was  $(18.36 \pm 1.37)\%$ , RSDs were lower than 5.0% ( $n=3$ ); it was round and smooth in appearance with average particle size of 58.35  $\mu\text{m}$ ;  $Q_{10\text{ h}}$ ,  $Q_{96\text{ h}}$  and  $Q_{360\text{ h}}$  were 9.6%, 42.9% and 89.6%, and the drug release *in vitro* fitted to Higuchi model ( $r^2=0.9658$ ). CONCLUSIONS: Entecavir PLGA sustained-release microspheres prepared by optimized formulation has good sustained-release performance.

**KEYWORDS** Entecavir; Microspheres; PLGA; Drug release *in vitro*; Orthogonal test; Preparation; Formulation optimization

恩替卡韦(Entecavir, ETV)是当前慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的一线药物之一<sup>[1-2]</sup>, 具有较强的抗乙肝病毒(HBV)能力<sup>[3-4]</sup>。但 ETV 需每日口服, 至少用药半年, 疗程较长; 同时为增强其吸收临床要求患者空腹用药, 加剧了 ETV 的不良反应, 如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹部不适和消化不良等, 导致患者依从性差, 治疗效果不佳。另 ETV 停药后会出现反跳现象, 导致疾病复发, 甚至发生肝衰竭, 预后不佳<sup>[5-6]</sup>。本研究以生物可降解新型材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Polylactic-co-glycolic acid, PLGA)为基质, 将 ETV 制备成微球(MS)

制剂(ETV-PLGA-MS), 以期延长 ETV 的释药时间、提高生物利用度、减少药品不良反应、减少给药次数及药物对胃肠道的刺激, 进而提高药物治疗效果, 改善患者的依从性, 提高患者的生活质量。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

Series PC4060 高效液相色谱仪(美国兰博公司); DV215CD 电子天平(美国奥豪斯公司); S-3400N 电子扫描显微镜(日本 Hitachi 公司); XW-80 漩涡混合器(上海医科大学仪器厂); LS 230 激光粒度测定仪(美国 Beckman 公司); 78-1 恒温磁力搅拌器(上海旌派仪器有限公司); TGL-16G 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

#### 1.2 药品与试剂

ETV 原料药(湖北新银禾化工有限公司, 批号: 20150326, 纯度: 99.0%); PLGA[批号: 20141128, 丙交酯-乙交酯(LA-GA):

Δ 基金项目: 重庆市医学科研计划项目(No.2013-2-153); 重庆医药高等专科学校校级科研计划项目(No.ygz2013101)

\* 讲师, 硕士。研究方向: 药物新剂型与新技术。E-mail: linfengyun2009@126.com

# 通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 1462683447@qq.com

75:25,相对分子质量:15 000];聚乙烯醇(PVA,批号:20141021,相对分子质量:13 000~23 000,水解度:87%~89%)均购自美国Sigma-Aldrich公司;磷酸二氢钾、聚山梨酯80、叠氮化钠、二氯甲烷等均为市售分析纯或化学纯。

1.3 透析袋

MD25透析袋(北京索莱宝有限公司)。

2 方法与结果

2.1 ETV-PLGA-MS的制备<sup>[7]</sup>

采用乳化-溶剂挥发法制备ETV-PLGA-MS。精密称取适量ETV和PLGA溶解于二氯甲烷中,涡旋混匀,得到油相。将油相在冰浴条件下缓慢滴加至含有乳化剂PVA的水溶液(水相)中,同时以1 000 r/min搅拌20 min,再在室温以400 r/min继续搅拌6 h,挥发有机溶剂,静置沉淀。纯化水离心洗涤3次,减压干燥48 h,得到粉末状固体ETV-PLGA-MS。

2.2 ETV含量测定

2.2.1 色谱条件 采用高效液相色谱法测定ETV含量<sup>[8-9]</sup>。色谱柱:Diamondsil ODS-C<sub>18</sub>(200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.02% (V/V)的三氟乙酸水溶液-乙腈(95:5);流速:1.0 ml/min;检测波长:254 nm;进样量:20 μl;柱温:30 ℃。在该色谱条件下,理论板数按ETV计不低于3 000。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取ETV 25 mg,置于100 ml量瓶中,加流动性适量,超声溶解并定容,摇匀,制成250 μg/ml的贮备液。精密移取0.1、0.3、0.5、0.8、1.0、3.0、5.0 ml的贮备液,置于25 ml量瓶中,流动相定容,得到质量浓度分别为1、3、5、8、10、30、50 μg/ml的系列溶液。精密量取上述溶液各20 μl,按“2.2.1”项下条件测定峰面积。以溶液质量浓度(c)对峰面积(A)进行线性回归,得回归方程 $A=267\ 634c+18\ 523$  ( $r^2=0.999\ 8$ )。结果表明,ETV质量浓度在1~50 μg/ml范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.3 精密度考察 精密量取高、中、低质量浓度(10、5、1 μg/ml)的ETV溶液,按“2.2.1”项下条件,同日内测定5次,考察日内精密度;连续测定5 d,考察日间精密度。结果显示,低、中、高质量浓度ETV溶液的日内RSD分别为0.22%、0.54%、0.36% ( $n=5$ ),日间RSD分别为1.10%、0.75%、0.99% ( $n=5$ )。

2.2.4 准确度试验 精密量取高、中、低质量浓度(10、5、1 μg/ml)的ETV溶液,按“2.2.1”项下条件测定峰面积,根据回归方程计算对应的质量浓度,以测得值与加入量之比计算回收率。结果,高、中、低质量浓度的ETV溶液的平均回收率分别为99.81%、99.56%、99.05% (RSD分别为0.48%、0.44%、0.35%, $n=3$ ),表明该方法的准确度良好。

2.3 载药量和包封率的测定

精密称取约20 mg ETV-PLGA-MS,置于离心管中,加入5 ml流动相,涡旋使其充分溶解。混悬液以3 500 r/min(离心半径6.5 cm)离心10 min,重复3次,合并上清液,用流动相定容至25 ml。按“2.2.1”项下条件测定峰面积,根据回归方程计算ETV质量浓度,按公式计算载药量和包封率。载药量(%)=MS中药物的质量/MS的质量×100%,包封率(%)=MS中药物的质量/投药量×100%。

2.4 ETV-PLGA-MS的处方优化

根据单因素试验结果,选取对MS制备和性质影响较显著的5个因素作为考察对象,即投药量(A,mg)、药物-PLGA质量比(B)、PLGA质量浓度(C,mg/ml)、油相-水相体积比(D)、PVA浓度[E,%(mg/100 ml)]。每个因素选择4个水平,按正交设计表L<sub>16</sub>(4<sup>5</sup>)设计正交试验方案。以MS的载药量(Y<sub>1</sub>)、包封

率(Y<sub>2</sub>)为考察指标,根据各指标因素对制备工艺的影响大小分配权重系数,计算两个因素的综合评分 $Y=50\% \times Y_1+50\% \times Y_2$ ,以其进行综合评价<sup>[10]</sup>,优选处方。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素				
	A,mg	B	C,mg/ml	D	E,%
1	10	1:5	100	1:5	0.5
2	20	1:10	150	1:10	1
3	30	1:15	200	1:20	1.5
4	40	1:20	250	1:30	2

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	E	Y <sub>1</sub> ,%	Y <sub>2</sub> ,%	Y, %
1	1	1	1	1	1	58.03	5.92	31.98
2	1	2	2	2	2	82.88	8.67	45.78
3	1	3	3	3	3	73.25	7.97	40.61
4	1	4	4	4	4	69.19	6.95	38.07
5	2	1	2	3	4	82.35	7.32	44.84
6	2	2	1	4	3	87.76	19.86	53.81
7	2	3	4	1	2	54.75	5.28	30.02
8	2	4	3	2	1	72.06	7.23	39.64
9	3	1	3	4	2	78.13	8.45	43.29
10	3	2	4	3	1	75.38	20.32	47.85
11	3	3	1	2	4	73.95	7.47	40.71
12	3	4	2	1	3	67.46	4.53	36.00
13	4	1	4	2	3	76.34	6.97	41.66
14	4	2	3	1	4	88.47	16.59	52.53
15	4	3	2	4	1	54.66	8.87	31.76
16	4	4	1	3	2	53.28	7.61	30.44
K <sub>1</sub>	39.11	40.44	39.24	37.63	37.81			
K <sub>2</sub>	42.08	49.99	39.60	41.95	37.38			
K <sub>3</sub>	41.96	35.78	44.02	40.94	43.02			
K <sub>4</sub>	39.10	36.04	39.40	41.73	44.04			
R	2.98	14.22	4.78	4.31	6.66			

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

误差来源	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	34.04	3	0.71	9.28	
B	529.34	3	11.02	9.28	<0.05
C	63.95	3	1.33	9.28	
D	48.04	3	1.00	9.28	
E	143.27	3	2.98	9.28	
误差	48.04	3			

由表2和表3可知,各因素对Y的影响大小顺序为B>E>C>D>A,其中B有显著影响( $P<0.05$ )。确定最优处方为A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>D<sub>2</sub>E<sub>4</sub>,即ETV投药量为20 mg,ETV-PLGA质量比为1:10,PLGA质量浓度为200 mg/ml,油相-水相体积比为1:10,PVA浓度为2%。

2.5 验证试验

按照最优处方制备3批ETV-PLGA-MS,测定其包封率、载药量。结果,ETV-PLGA-MS的平均包封率为(86.52±3.25)%、平均载药量为(18.36±1.37)%、Y的平均值为(52.44±4.95)%、RSD均小于5.0% ( $n=3$ ),表明本处方工艺稳定、重现性好。

2.6 ETV-PLGA-MS的形态观察和粒径分布考察

以扫描电子显微镜观察优化处方制备的ETV-PLGA-MS的形态,以激光粒度测定仪测定其粒径大小及其分布。结果,

ETV-PLGA-MS球形圆整,表面光滑、致密、无裂缝,平均粒径为58.35  $\mu\text{m}$ ,粒径分布为10.3~92.2  $\mu\text{m}$ ,可见其粒径分布较窄。ETV-PLGA-MS的形态图见图1,粒径分布图见图2。

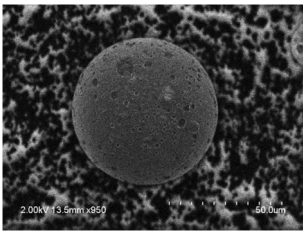


图1 ETV-PLGA-MS的形态图( $\times 950$ )

Fig 1 Morphological of entecavir PLGA sustained-release microspheres( $\times 950$ )

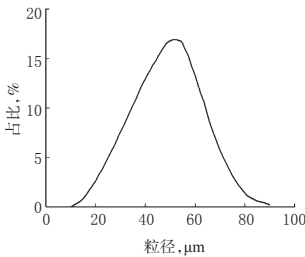


图2 ETV-PLGA-MS的粒径分布图

Fig 2 Particle size distribution of entecavir PLGA sustained-release microspheres

2.7 ETV-PLGA-MS体外释放性能<sup>[11]</sup>

取优化处方制备的干燥ETV-PLGA-MS 30 mg,精密称定,置于透析袋中,加2 ml释放介质,释放介质为磷酸盐缓冲液(PBS,pH 7.4,含0.02%叠氮钠和1%聚山梨酯80)。释放样品置于装有适量释放介质的具塞锥形瓶中,加入磁力搅拌子,于(37 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}\text{C}$ 的恒温磁力搅拌器中,以转速50 r/min搅拌。分别于0.5、1、10、24、48、72、96、120、168、216、312、360、432、480、600、720 h各取出1 ml(同时补加等量新鲜同温释放介质),按“2.2.1”项下条件测定峰面积,计算累积释放度(Q)。ETV-PLGA-MS的体外释放曲线见图3。

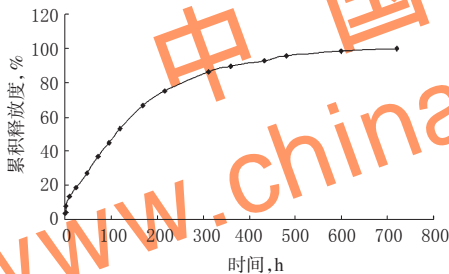


图3 ETV-PLGA-MS的体外释放曲线

Fig 3 Drug release *in vitro* profile of entecavir PLGA sustained-release microspheres

由图3可知,ETV-PLGA-MS的 $Q_{10\text{h}}$ 为9.6%,表明无突释现象; $Q_{96\text{h}}$ 、 $Q_{360\text{h}}$ 分别为42.9%、89.6%,说明ETV-PLGA-MS有较好的缓释性能。将试验结果按零级、一级、Higuchi方程进行拟合。结果,ETV-PLGA-MS的释放更符合Higuchi方程,拟合结果见表4。

表4 ETV-PLGA-MS的体外释药方程拟合结果

Tab 4 Fitting results of drug release *in vitro* of entecavir PLGA sustained-release microspheres

模型	拟合方程	$r^2$
零级	$Q=0.145\ 3t+22.563$	0.827 1
一级	$\ln(1-Q)=-0.008\ 9t+0.262\ 9$	0.878 6
Higuchi	$Q=4.192\ 7t^{1/2}+3.175\ 8$	0.965 8

3 讨论

注射用缓释微球是近年来发展的一种新剂型,即将药物分散或吸附在高分子聚合物基质中,形成粒径为1~300  $\mu\text{m}$ 的固体颗粒分散体系,可在体内缓释30 d以上。注射用微球作

为一种新型给药技术,其优点主要有:(1)通过调节和控制药物的释放速度实现长效给药的目的;(2)注射入组织内,可达到靶向治疗的目的,且微球与某些细胞组织有特殊的亲和性,能被组织器官的网状内皮系统所吞噬,从而实现靶向性;(3)减少药物对胃肠的刺激,改善首关效应,提高生物利用度,降低给药剂量<sup>[12-13]</sup>。

PLGA是一种性能优良的合成高分子材料,可作为多种药物缓释载体,其优点包括生物相容性好、安全性高<sup>[14-16]</sup>。

本研究以乳化-溶剂挥发法制备ETV-PLGA-MS,结果发现,其具有较高的载药量和包封率,微球形态圆整,粒径均匀,可缓释480 h以上,体外释放符合Higuchi模型,符合注射用缓释微球的体外释放要求。

鉴于注射用微球制剂的质量要求较高,在今后的工作中,还应对该微球的体内药动学、药效学和注射刺激性作进一步研究,并考察丙交酯、乙交酯不同比例及不同分子质量的PLGA对药物释放和缓释性能的影响,进一步阐明ETV-PLGA-MS的缓释特性,探讨其作为缓释注射剂治疗HBV感染的可行性。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南:2010年版[J].中国预防医学杂志,2011,12(1):1.

[2] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, *et al*. Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3):531.

[3] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, *et al*. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):1 503.

[4] 杨洁.恩替卡韦的药效学特征及抗乙型肝炎病毒试验荟萃[J].中国药房,2015,26(8):1 150.

[5] 恩替卡韦临床应用专家委员会.恩替卡韦临床应用专家共识:2015年更新[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):32.

[6] 刘碧霞,张伦理,李小鹏,等.慢性乙型肝炎不规范停用恩替卡韦复发后再次恩替卡韦治疗的效果[J].广东医学,2015,36(8):1 263.

[7] 张华,王翔,王学清,等.利培酮微球的制备和体外性质评价[J].中国新药杂志,2013,22(20):2 423.

[8] 刘岩,孙英华,王尚,等. HPLC 法测定恩替卡韦的平衡溶解度和表观油水分配系数[J].中国药理学杂志,2014,12(6):201.

[9] 李瑞芳,程秀民.自制恩替卡韦片与上市对照剂体外溶出度对比研究[J].药物分析杂志,2011,31(7):1 333.

[10] 周雪,薛雨晨,贺智勇,等.阿司匹林 PEG-PLGA 缓释微球的制备以及体外释药的考察[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1 889.

[11] 郭宁子,辛中帅,杨化新.微球制剂质量控制研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(18):2 115.

[12] Jóhannesson G, Stefánsson E, Loftsson T. Microspheres and nanotechnology for drug delivery[J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, doi:10.1159/000434693.

[13] Kleinstreuer C, Feng Y, Childress E. Drug-targeting methodologies with applications: a review[J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(12):742.



# 超临界CO<sub>2</sub>萃取干姜的工艺优化<sup>Δ</sup>

冯青云<sup>1,2\*</sup>,周昌妮<sup>1</sup>,陈书慧<sup>1</sup>,徐如冰<sup>1</sup>,田效志<sup>1</sup>,贾永艳<sup>1,3#</sup>(1.河南中医学院药学院,郑州 450046;2.石家庄医学高等专科学校中药系,石家庄 050000;3.呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心,郑州 450046)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3552-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.29

**摘要** 目的:优化超临界CO<sub>2</sub>萃取干姜的工艺条件。方法:采用均匀设计法,以姜酚类成分6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚的含量和干姜油萃取率的综合评分为指标,考察萃取压力、萃取温度、萃取时间3个因素对萃取效果的影响;同时进行验证试验。结果:优化的萃取工艺为压力25 MPa、温度30 ℃、时间2 h;验证试验中干姜油的平均萃取率为3.2%,综合评分为1.874 2(RSD=0.65%,*n*=3);实测值与预测值的相对偏差为0.6%。结论:所得最优萃取工艺条件稳定可行,具有温度低、耗时短等优点。

**关键词** 干姜;超临界CO<sub>2</sub>萃取;均匀设计;姜酚类成分;提取率

## Technology Optimization of Supercritical CO<sub>2</sub> Extraction from *Zingiberis rhizoma*

FENG Qingyun<sup>1,2</sup>, ZHOU Changni<sup>1</sup>, CHEN Shuhui<sup>1</sup>, XU Rubing<sup>1</sup>, TIAN Xiaozhi<sup>1</sup>, JIA Yongyan<sup>1,3</sup> (1.College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2.Dept. of TCM, Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang 050000, China; 3.Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the technology of supercritical CO<sub>2</sub> extraction from *Zingiberis rhizoma*. METHODS: With the comprehensive score of the contents of 6-ginger phenol, 8-ginger phenol and 10-ginger phenol and the extraction rate of the oil from *Z. rhizoma* as the index, uniform design method was adopted to investigate the effects of extraction pressure, extraction temperature and extraction duration on the extraction result; verification tests were conducted. RESULTS: The optimal conditions were as follows as the extraction pressure of 25 MPa, extraction temperature of 30 ℃ and extraction duration of 2 h. In the verification tests, the average extraction rate of the oil from *Z. rhizoma* was 3.2% (*n*=3), and the comprehensive score was 1.874 2 (RSD=0.65%, *n*=3), with the relative deviation of 0.6% between the measured value and the predicted value. CONCLUSIONS: The optimal extraction technology is stable and feasible, with the advantages of low temperature, short duration.

**KEYWORDS** *Zingiberis rhizoma*; Supercritical CO<sub>2</sub> extraction; Uniform design; Ginger phenolic components; Extraction rate

干姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc.的干燥根茎,具有温中散寒、燥湿消痰、回阳通脉之功效,主要用于改善脘腹冷痛、呕吐泄泻、肢冷脉微、痰饮喘咳等症状<sup>[1]</sup>。干姜含15%姜辣素及少量挥发油,其中姜辣素主要包括6-姜酚及其分解产物姜烯酚、姜酮和姜萜酮等,具有抗氧化、抑制胃黏膜损伤、增加胆汁分泌等作用<sup>[2]</sup>。一般来说,超临界萃取得到的萃取物成分的量 and 挥发性成分种类远远多于水蒸气蒸馏法<sup>[3]</sup>。因此,本试验以干姜中姜酚类成分6-姜酚、10-姜酚、8-姜酚的含量和干姜油萃取率的综合评分为指标,采用均匀设计法筛选超临界萃取干姜的最佳工艺。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

DIONEX Summit 系统高效液相色谱(HPLC)仪,包括DI-ONEXP-600 泵、TCC-100 柱温箱、PDA-100 检测器(美国戴安公司);AE 240 十万分之一天平(德国梅特勒公司);KQ-100 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);FW-200 高速万能粉碎机(北京中兴伟业仪器有限公司);HA221-50-06 超临界萃取装置(江苏南通华安超临界萃取有限公司)。

#### 1.2 药品与试剂

二氧化碳(CO<sub>2</sub>,纯度:≥99.5%)购自河南源正科技发展有限公司;6-姜酚对照品(批号:140124,纯度:≥98%)购自四川省维克奇生物科技有限公司;8-姜酚对照品(批号:1508240,

[14] Gala-García A, Carneiro MB, Silva GA, *et al.* In vitro and in vivo evaluation of the biocompatibility of a calcium phosphate/poly (lactic-co-glycolic acid) composite[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2012, 23(7): 1 785.

Δ 基金项目:河南省科技攻关计划项目(No.092102310112);呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心基金项目(No.20130012)

\* 硕士。研究方向:药物制剂新技术、新剂型及新药。E-mail: 417018951@qq.com

# 通信作者:教授。研究方向:药物制剂新技术、新剂型及新药。E-mail: hnzyjy@126.com

[15] Ford Versypt AN, Pack DW, Braatz RD. Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres: a review[J]. *J Control Release*, 2013, 165(1): 29.

[16] Lin CY, Lin SJ, Yang YC. Biodegradable polymeric microsphere-based vaccines and their applications in infectious diseases[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(3): 6 500.

(收稿日期:2016-03-07 修回日期:2016-04-07)  
(编辑:邹丽娟)