

# 白鲜中梣酮标准样品的制备<sup>△</sup>

王岱杰\*, 宋祥云, 耿岩玲, 付瑞明, 于金倩, 王晓<sup>△</sup>[齐鲁工业大学(山东省科学院)山东省分析测试中心/山东省中药质量控制技术重点实验室, 济南 250014]

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1776-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.12

**摘要** 目的:制备梣酮标准样品,确保梣酮及相关产品检测的准确性、可比性和可溯源性。方法:以芸香科植物白鲜的干燥根皮为原料,采用硅胶柱色谱分离制备梣酮单体。分别采用高效液相色谱(HPLC)法、薄层色谱(TLC)法和液质联用(LC-MS)技术对梣酮单体纯度进行分析,通过紫外光谱、红外光谱、质谱和核磁共振等波谱技术对梣酮单体的结构进行表征,并参照GB/T 15000.3标准样品的工作导则要求考察其均匀性、稳定性和定值。结果:HPLC、TLC和LC-MS检测结果显示,所制单体纯度较高,在相关图谱中无明显杂质峰或斑点存在;经多种波谱技术鉴定分离单体化合物为梣酮;所制梣酮单体的均匀性良好,10瓶样品间纯度差异无统计学意义( $P>0.05$ );梣酮单体在0~4℃条件下贮藏24个月稳定性良好,稳定性的扩展不确定度为0.16%;8家实验室联合定值试验确定其标准值为99.75%,扩展不确定度为0.34%。结论:成功制备了符合GB/T 15000.3要求的梣酮标准样品,该样品可用于梣酮及相关产品的质量控制和检测方法的评定。

**关键词** 梣酮;标准样品;均匀性;稳定性;定值;不确定度

## Study on the Preparation of Fraxinellone Standard Sample from *Dictamnus dasycarpus*

WANG Daijie, SONG Xiangyun, GENG Yanling, FU Ruiming, YU Jinqian, WANG Xiao[Shandong Analysis and Test Center/Shandong Key Lab of TCM Quality Control, Qilu University of Technology(Shandong Academy of Science), Jinan 250014, China]

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare fraxinellone standard sample, and guarantee accuracy, comparability and traceability of fraxinellone and related products. METHODS: Fraxinellone monomer was obtained by means of silica gel chromatography from dried bark of *Dictamnus dasycarpus*. HPLC, TLC and LC-MS were used to analyze the purity of fraxinellone monomer. Their structures were confirmed by UV, IR, MS and NMR. Homogeneity, stability and constant value of it were investigated by referring to GB/T 15000.3 standard sample. RESULTS: Results of HPLC, TLC and LC-MS showed that the purity of prepared monomer was high. No significant impurity peak or spot was found in related chromatograms. A variety of spectroscopic techniques were used to identify prepared monomeric compound as fraxinellone. Prepared fraxinellone monomer had good uniformity, there was no statistical significance in purity difference among 10 samples ( $P>0.05$ ). The stability of prepared fraxinellone monomer was good at 0-4℃ for 24 months, the extended uncertainty of stability was 0.16%. The standard value of fraxinellone monomer was 99.75% in combination constant value tests of 8 laboratories, and expanded uncertainty was 0.34%. CONCLUSIONS: The fraxinellone was successfully prepared that was conformed to the technical requirement of GB/T 15000.3, and it can be used in the content determination and testing method validation of fraxinellone related products.

**KEYWORDS** Fraxinellone; Standard sample; Homogeneity; Stability; Constant value; Uncertainty

标准样品是具有一种或多种足够均匀的、确定了特性值的材料或物质,可以用来校准仪器、评价测量方法和给材料赋值<sup>[1]</sup>。随着天然产物(包括中药材)的发展日益国际化,对于符合国际标准化组织(ISO)要求的标准样品的需求进一步迫切,其研制也成为国内外研究的热点。目前,我国研发的天然产物标准样品种类和数量严

重不足,影响了相关产品的检测,也制约了相关行业的发展<sup>[2]</sup>,为改善这一现状,我国天然产物标准样品的研究正在广泛开展。

白鲜为芸香科植物,多生长于林下、林缘或山坡等地,在我国东北、华北、西北和华东等地区广泛分布,是重要的植物资源,其干燥根皮——白鲜皮为常用大宗药材,具有抗炎、抗菌、抗过敏、杀虫、神经保护等作用<sup>[3-9]</sup>,临床主要用于治疗湿热疮毒、黄水淋漓、湿疹、风疹、疥癣疮癩、风湿热痹、黄疸尿赤等病症<sup>[10]</sup>,还可用于治疗皮肤性疾病(如湿疹、皮炎和银屑病)<sup>[11]</sup>。梣酮为2015年版《中国药典》(一部)中白鲜皮的质量控制指标成分,规定其含量不得少于0.050%(按干燥品计)<sup>[10]</sup>。现代药理研

<sup>△</sup> 基金项目:山东省重大科技创新工程项目(No.2017CXGC1209、2017CXGC1308);山东省重点研发计划项目(No.2017GSF216002);山东省泰山学者岗位专家支持项目;山东省科学院先导科技专项

\* 副研究员,博士。研究方向:天然产物化学及标准样品研制。电话:0531-82605319。E-mail:wangdaijie@126.com

# 通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:天然产物化学。电话:0531-82605304。E-mail:wxin1998@126.com

究表明, 栲酮还具有抗炎、保肝、抑菌和杀虫等多种功效<sup>[12-19]</sup>。目前市场上栲酮样品主要以对照品为主, 纯度参差不齐, 未按照国家标准进行均匀性、稳定性和定值试验, 最终结果没有不确定度评价, 样品也不具有溯源性。因此, 为了满足栲酮及相关产品的检测需求, 保证检测结果的准确性、可比性和溯源性, 笔者参照 GB/T 15000.3 标准样品的工作导则<sup>[20]</sup>, 制备了栲酮国家标准样品。

## 1 材料

### 1.1 仪器

R-3 型旋转蒸发器(瑞士 Buchi 公司); SCIENTZ-10N 型冷冻干燥仪(宁波新芝生物科技股份有限公司); 1260 型高效液相色谱(HPLC)仪, 6520 Q-TOF 型液质联用(LC-MS)仪(美国安捷伦公司); WRS-1B 型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); UV-2550 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司); INOVA 600 MHz 型核磁共振(NMR)波谱仪(美国 Varian 公司)。

### 1.2 药材与试剂

白鲜皮药材购自济南建联中药店, 经山东中医药大学李佳教授鉴定为芸香科植物白鲜(*Dictamnus dasycarpus* Turcz.) 的干燥根皮, 样本存放于山东省分析测试中心, 样品编号为 2014060203; 甲醇为色谱纯, 水为重蒸水, 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 栲酮单体的制备

取白鲜皮药材 500 g, 粉碎至 40 目, 95% 乙醇加热回流 3 次, 每次 3 h, 抽滤, 减压浓缩至无醇味, 将提取物加水分散, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 萃取液减压浓缩, 得到乙酸乙酯浸膏 17.3 g, 冰箱中保存备用。

将乙酸乙酯浸膏进行硅胶柱色谱分离, 石油醚-乙酸乙酯溶剂体系梯度(100:1、50:1、20:1、10:1、5:1、3:1、2:1、1:1, *V/V*)洗脱, 分瓶收集, 薄层色谱(TLC)和 HPLC 监测(具体条件见“2.2”项下), 收集栲酮含量较高的洗脱组分, 减压浓缩。将样品用氯仿溶解, 放置于室温进行结晶, 得到白色针状晶体, 即栲酮单体。

### 2.2 纯度分析

笔者分别采用 HPLC 法、TLC 法和 LC-MS 法对“2.1”项下分离得到的样品进行纯度分析。

2.2.1 HPLC 法 取“2.1”项下分离的单体样品, 以甲醇为溶剂, 制备成质量浓度为 0.5 mg/mL 的样品溶液, 分别按以下两种洗脱条件进样测定。(1) 等度洗脱。色谱柱: Shim-pack C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水(62:38, *V/V*); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 30 °C; 运行时间: 30 min; 检测波长: 213 nm; 进样量: 10 μL。(2) 梯度洗脱。色谱柱: YMC C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: A 相为甲醇, B 相为水, 梯度洗脱(0~20 min, 62% A;

20~40 min, 62%→100% A; 40~50 min, 100% A); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 30 °C; 运行时间: 50 min; 检测波长: 213 nm; 进样量: 10 μL。采用 HPLC 的二极管阵列检测器(DAD 检测器)对色谱峰进行 3D 总吸收图扫描, 检测结果扣除溶剂峰。HPLC 纯度分析结果表明, 未见明显杂质峰存在, 色谱图见图 1。

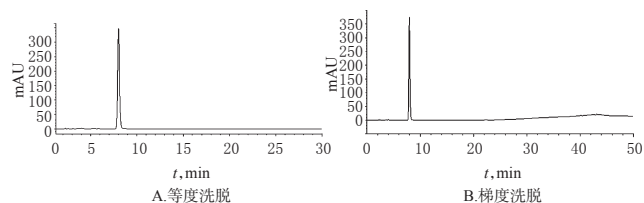
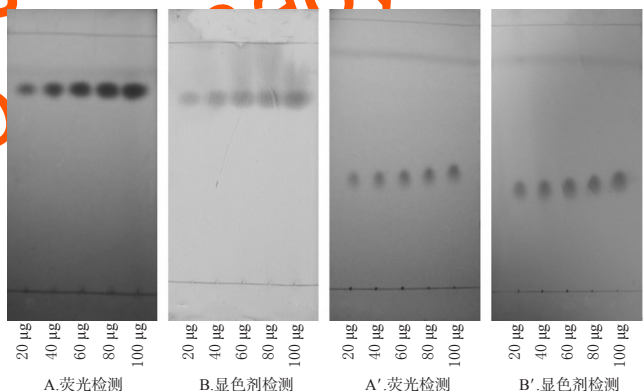


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.2 TLC 法 精密称取“2.1”项下样品 5 mg, 加甲醇制备成质量浓度为 0.2 mg/mL 的样品溶液。展开剂分别为正己烷-乙酸乙酯(1:1, *V/V*)和氯仿, 定量毛细点样管分别吸取 20、40、60、80、100 μg 样品, 梯度将样品点于 GF254 硅胶板上, 用两种展开剂分别展开, 取出, 晾干。分别用荧光(波长分别为 254 nm 和 365 nm)和显色剂(10% 硫酸乙醇为显色剂, 105 °C 下烤 3 min)显色, 至斑点显色清晰。荧光和显色剂显色结果表明, 样品呈现深灰色斑点, 比移值(*R<sub>f</sub>*)分别为 0.74(图 A、B)和 0.44(图 A'、B'), 未见明显杂质斑点存在, 薄层色谱图见图 2。



注: A、B 展开剂为正己烷-乙酸乙酯(1:1, *V/V*); A'、B' 展开剂为氯仿

Note: the expansion agent of A and B is n-butanol-ethyl acetate C(1:1, *V/V*); the expansion agent of A' and B' is chloroform

图2 薄层色谱图

Fig 2 TLC chromatograms

2.2.3 LC-MS 法 (1) 分析条件: 色谱柱为 Shim-pack C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(62:38, *V/V*); 流速为 1.0 mL/min; 柱温为 30 °C; 运行时间为 30 min。(2) MS 条件: 电喷雾离子源(ESI), 正、负离子模式下扫描; 毛细管电压为 4.0 kV; 载气为氮气, 载气流速为 10 L/min, 载气温度为 300 °C; 扫描范围为质荷比(*m/z*) 100~1 000。根据 LC-MS 结果可见, 图谱中未见明显的杂质峰存在, 总离子流图见图 3。

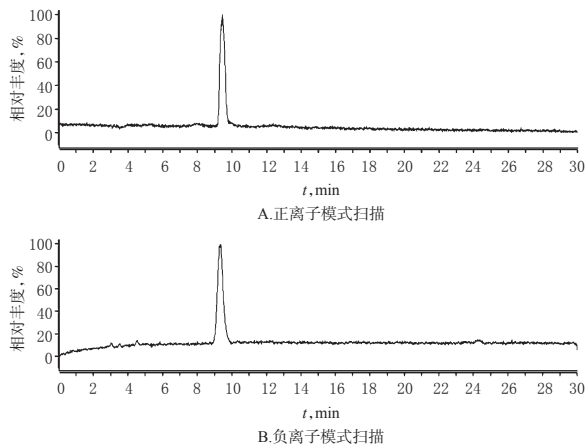


图3 总离子流图

Fig 3 Total ion chromatograms

### 2.3 结构表征

采用紫外光谱(UV)、红外光谱(IR)、MS和NMR等技术对栲酮单体的结构进行表征。UV法的测试溶剂为甲醇,扫描范围为200~400 nm;IR法采用溴化钾(KBr)压片,扫描波数为400~4 000  $\text{cm}^{-1}$ ;MS为ESI源,载气为氮气,载气温度为300  $^{\circ}\text{C}$ ,载气流速为10 L/min,毛细管电压为4.0 kV,扫描范围 $m/z$ 为100~1 000;NMR法的氘代试剂为 $\text{CDCl}_3$ 。结果,样品的熔点为115~116  $^{\circ}\text{C}$ ;UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ : 213 nm;IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ : 2 932, 2 878 ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1 743 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1 672 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1 453, 1 373 ( $\delta_{\text{CH}}$ ), 1 204, 1 023 ( $\nu_{\text{CO}_2}$ );ESI-MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 为233.110 4,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 为255.092 6,  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 为487.194 9,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 为231.094 2。 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (1H, brs, H-5'), 7.44 (1H, brs, H-2'), 6.35 (1H, brs, H-4'), 2.13~2.30 (2H, m, H-6), 2.14 (3H, s, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.70-1.87 (2H, m, H-5), 1.43~1.48 (2H, m, H-4), 0.86 (3H, s, 9- $\text{CH}_3$ ); $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.9 (C-1), 148.6 (C-7), 143.4 (C-5'), 139.8 (C-2'), 127.4 (C-7a), 120.6 (C-3'), 108.6 (C-4'), 83.4 (C-3), 43.0 (C-3a), 32.1 (C-6), 31.6 (C-5), 20.3 (C-4), 18.5 (C-9), 18.2 (C-8)。以上数据与文献[21]比较基本一致,故确定本研究分离单体为栲酮。

### 2.4 均匀性检验

将分离制备的栲酮样品进行分装,每瓶10 mg,依据标准样品导则中均匀性检验要求<sup>[20]</sup>,采用顺序重复随机测量,随机抽取分装好的样品10瓶( $>1.5\sqrt{N}$ ,  $N$ 为所分装栲酮的瓶数),按抽样顺序的不同,将试验分为3组(第1组抽样顺序为1-3-5-7-9-2-4-6-8-10;第2组抽样顺序为10-9-8-7-6-5-4-3-2-1;第3组抽样顺序为2-4-6-8-10-1-3-5-7-9)。样品按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,样品纯度读取采用峰面积归一化法,采用DPS 9.5统计学软件对数据进行方差分析和 $F$ 检验,确定栲酮样品的均匀性。均匀性检验结果见表1,方差分析结果见表2。

表1 均匀性检验结果(%)

Tab 1 Results of homogeneity test(%)

瓶号	栲酮纯度				总平均值
	第1组	第2组	第3组	平均值	
1	99.73	99.75	99.75	99.74	99.73
2	99.72	99.70	99.74	99.72	
3	99.75	99.70	99.70	99.72	
4	99.72	99.73	99.74	99.73	
5	99.71	99.72	99.73	99.72	
6	99.75	99.74	99.73	99.74	
7	99.72	99.73	99.75	99.73	
8	99.73	99.72	99.7	99.72	
9	99.72	99.73	99.74	99.73	
10	99.75	99.76	99.73	99.75	

表2 方差分析结果

Tab 2 Results of variance analysis

变差源	方差	自由度	均方差
组间	0.003 363	9	0.000 374
组内	0.004 933	20	0.000 247
总和	0.008 297	29	

瓶间方差的计算公式:

$$s_A^2 = (MS_{\text{组间}} - MS_{\text{组内}}) / n_0$$

自由度  $n_0 = 9$

则瓶间标准偏差为:

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{s_A^2} = 0.01\%$$

$u_{\text{均}} = s_{\text{瓶间}} = 0.01\%$

$F$ 值的计算公式:

$$F = MS_{\text{组间}} / MS_{\text{组内}} = 1.52$$

以组间自由度 $v_1 = 9$ 及组内自由度 $v_2 = 20$ 为变量,查询 $F$ 界值表,可知临界值 $F_{0.05}(9, 20) = 2.94$ ,由于 $F < F_{0.05}(9, 20)$ ,因此所制得的栲酮标准样品具有良好的均匀性。

### 2.5 稳定性检验

将栲酮样品储存在温度为0~4  $^{\circ}\text{C}$ 的环境中,考察样品在2年内的稳定性。分别在放置0、6、12、18、24个月时取样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,采用峰面积归一化法测定样品纯度,每份样品测定5次。采用DPS 9.5统计学软件对数据进行 $t$ 检验<sup>[22]</sup>。采用直线模型,观察直线斜率值变化趋势,计算斜率变化的绝对值,对样品稳定性进行预测。稳定性检测结果见表3。

表3 稳定性检测结果(%)

Tab 3 Results of stability tests(%)

放置时间	栲酮纯度					平均值	标准偏差
	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次		
0个月	99.75	99.73	99.76	99.73	99.71	99.74	0.02
6个月	99.72	99.70	99.70	99.70	99.68	99.70	0.02
12个月	99.72	99.75	99.73	99.73	99.75	99.74	0.02
18个月	99.64	99.70	99.62	99.63	99.68	99.65	0.03
24个月	99.72	99.70	99.70	99.73	99.71	99.71	0.01

斜率计算公式如下:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \quad (\text{式中, } X_i \text{ 为放置的月数, } Y_i \text{ 为放置 } i \text{ 月检测的样品纯度; } \bar{Y} = 99.71\%; \bar{X} = 12)$$



截距计算公式如下:

$$b_0 = \bar{Y} - b_1 \bar{X}$$

直线模型的标准偏差:

$$s^2 = \left[ \sum_{i=1}^n (Y_i - b_0 - b_1 X_i)^2 \right] / (n-2)$$

则  $s = 0.05\%$

斜率相关不确定度计算公式如下:

$$s(b_1) = s / \sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

查表得自由度为  $n-2$  和 95% 置信区间 ( $P=0.95$ ) 分布的  $t$  因子为 3.182。

由于斜率变化的绝对值  $|b_1| < t_{0.95, n-2} \cdot s(b_1) = 3.182 \times 0.003\% = 0.01\%$ , 即  $|b_1| < 0.01\%$ 。

因此,斜率变化不显著,即栲酮标准样品在 2 年内稳定性良好。

稳定性的不确定度为:

$$u_{\text{稳}} = s(b_1) \times t = 0.003\% \times 24 = 0.08\%$$

$$U_{\text{扩}} = 2 \times u_{\text{稳}} = 0.16\%$$

## 2.6 定值检测

根据 GB/T 15000.3 标准样品的工作导则,标准样品的定值采用 8 家实验室协作进行的方法测定。随机抽取样品 24 瓶,向每家定值实验室寄出样品 3 瓶,每瓶测定 2 次,协作实验室共出 6 个检测结果,样品纯度以峰面积归一化法读取<sup>[20-22]</sup>。根据各个协作实验室的反馈结果,进行数据的统计分析,并最终确定栲酮标准样品的标准值和不确定度,协作定值检测结果见表 4。

表 4 协作定值检测结果 (%)

Tab 4 Results of cooperation constant value (%)

实验室序号	测得栲酮平均纯度	总平均值	标准偏差
1	99.89	99.75	0.01
2	99.69		0.03
3	99.65		0.03
4	99.83		0.03
5	99.69		0.03
6	99.79		0.07
7	99.74		0.03
8	99.71		0.02

测定结果总平均值(标准值)的计算公式如下:

$$\bar{x} = \left( \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n x_{ij} \right) / N$$

式中,  $N$  表示定值实验室个数,  $x_{ij}$  表示第  $i$  家实验室内第  $j$  个样品。

实验室平均值的标准偏差计算公式为:

$S_{\bar{x}} = \sqrt{[\sum (X_i - \bar{X})^2] / (n-1)}$  (式中,  $X_i$  表示第  $i$  家实验室的检测结果)

总平均值标准偏差为:

$$S_{\bar{x}} = S_{\bar{x}} / \sqrt{n} = 0.03\%$$

多家定值引入的不确定度为:

$$u_{\text{定}} = S_{\bar{x}} = 0.03\%$$

总平均值不确定度为:

$$U(\bar{X}) = 1.96S(\bar{X}) = 0.06\%$$

栲酮标准样品的不确定度由如下 3 部分组成:(1)均匀性检验不确定度;(2)稳定性检验不确定度;(3)定值不确定度。这 3 部分不确定度分量互不相关,需将 3 部分不确定度合成,即合成不确定度 ( $U_{\text{合成}}$ ) 为:

$$U_{\text{合成}}^2 = u_{\text{均}}^2 + u_{\text{稳}}^2 + u_{\text{定}}^2$$

$$\text{代入数据计算得 } U_{\text{合成}} = 0.17\%$$

置信区间 95% 时,  $k=2$

则栲酮标准样品的扩展不确定度为:

$$U_{\text{扩展}} = 2U_{\text{合成}} = 0.17\% \times 2 = 0.34\%$$

## 3 讨论

本研究针对栲酮及相关产品缺乏国家标准样品的现状,严格按照国家规定的标准样品研制规则,成功研制出了栲酮标准样品,并顺利通过了专家验收。研制过程中对标准样品的均匀性进行了考察,并进行方差分析;稳定性检验采用直线模型,并进行了  $t$  检验考察;定值采用多家实验室协作,对定值结果进行统计分析。根据 3 个方面引入的不确定度,进行了不确定度的合成和扩展,获得了标准值为 99.75%, 95% 置信区间的扩展不确定度为 0.34% 的栲酮国家标准样品,具有样品溯源性,可用于相关产品的检测方法评定和含量测定,填补了栲酮标准样品的国内外空白。

## 参考文献

- [1] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 15000.2-94 标准样品工作导则(2) 标准样品常用术语及定义[S].北京:中国标准出版社,1994.
- [2] 杜宁,周晓晶,张婉,等.我国天然产物标准样品研复制工作组织管理[J].现代科学仪器,2010,6(3):140-142.
- [3] HAN H, RYU MH, LEE G, et al. Effects of *Dictamnus dasycarpus* Turcz., root bark on ICAM-1 expression and chemokine productions in vivo and vitro study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2014.11.020.
- [4] HAN MH, LEE MH, HONG SH, et al. Comparison of anti-inflammatory activities among ethanol extracts of *Sophora flavescens*, *Glycyrrhiza uralensis* and *Dictamnus dasycarpus*, and their mixtures in RAW 246.7 murine macrophages[J]. *J Life Sci*, 2014, 24(3): 329-335.
- [5] LEI J, YU J, YU H, et al. Composition, cytotoxicity and antimicrobial activity of essential oil from *Dictamnus dasycarpus*[J]. *Food Chem*, 2008, 107(3): 1205-1209.
- [6] JIANG S, NAKANO Y, RAHMAN MA, et al. Effects of a *Dictamnus dasycarpus* T. extract on allergic models in mice[J]. *Biosci Biotech Bioch*, 2008, 72(3): 660-665.
- [7] LÜ M, WU W, LIU H. Insecticidal and feeding deterrent effects of fraxinellone from *Dictamnus dasycarpus* against four major pests[J]. *Molecules*, 2013, 18(3): 2754-2762.
- [8] JEONG G, BYUN E, LI B, et al. Neuroprotective effects of constituents of the root bark of *Dictamnus dasycarpus* in mouse hippocampal cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(8): 1269-1275.
- [9] YOON JS, YANG H, KIM SH, et al. Limonoids from *Dictamnus dasycarpus* protect against glutamate-induced tox-

# 聚乙二醇化聚十六烷基氰基丙烯酸酯的合成及其作为纳米药物载体的应用研究<sup>Δ</sup>

王丛瑶<sup>1\*</sup>, 沈利君<sup>1</sup>, 孔毅<sup>1</sup>, 翁建华<sup>1</sup>, 叶晓莉<sup>2</sup>(1. 杭州市萧山区第一人民医院药剂科, 杭州 311200; 2. 杭州市第一人民医院药剂科, 杭州 310006)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1780-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.13

**摘要** 目的: 合成有机聚合物聚乙二醇化聚十六烷基氰基丙烯酸酯(mPEG-PHDCA), 制备载药 mPEG-PHDCA 纳米粒, 并研究其体外释药行为。方法: 采用 Knoevenagel 反应和阴离子聚合反应合成 mPEG-PHDCA, 通过核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)进行表征, 凝胶渗透色谱(GPC)法测定重均分子量和多分散系数(PDI)。以阿霉素为模型药, 采用复乳-溶剂挥发法制备载阿霉素的 mPEG-PHDCA 纳米粒, 透射电镜观察其微观形貌, 粒径仪测定其粒径和 Zeta 电位。高效液相色谱法测定纳米粒中阿霉素的含量并计算载药量和包封率, 透析袋法考察其体外释药特性, 比较其与阿霉素溶液的体外释药效果。结果: 经过 <sup>1</sup>H-NMR 和 GPC 表征, 成功合成 mPEG-PHDCA, 重均分子量约为 6 000, PDI 为 1.13。所制备阿霉素的 mPEG-PHDCA 纳米粒呈圆球颗粒状, 表面光滑、大小均匀、分布良好, 无团聚现象, 粒径、Zeta 电位、载药量和包封率分别为 (94.61 ± 3.91) nm、(-11.68 ± 0.83) mV、(2.17 ± 0.67)%、(79.54 ± 4.66)% (n=3)。载阿霉素的 mPEG-PHDCA 纳米粒 48 h 的体外累积释药率达到 85.38%, 释药曲线符合 Weibull 方程(R<sup>2</sup>=0.979 4); 阿霉素溶液体外 4 h 已基本释药完全。结论: 成功合成具有良好载药性能、生物相容性和缓释特性的 mPEG-PHDCA, 其有望成为新型纳米递药载体。

**关键词** 聚乙二醇化聚十六烷基氰基丙烯酸酯; 纳米粒; 缓释特性; 阿霉素

- icity in primary cultured rat cortical cells[J]. *J Mol Neuro Sci*, 2010, 42(1): 9-16.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 110-111.
- [11] KIM H, KIM M, KIM H, et al. Anti-inflammatory activities of *Dictamnus dasycarpus* Turcz., root bark on allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 471-477.
- [12] KIM J, PARK Y, SHIN J, et al. Fraxinellone inhibits lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by negatively regulating nuclear factor-kappa B in RAW 264.7 macrophages cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1062-1068.
- [13] SUN Y, QIN Y, GONG F, et al. Selective triggering of apoptosis of concanavalin A-activated T cells by fraxinellone for the treatment of T-cell-dependent hepatitis in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(11): 1717-1724.
- [14] 冉启琼, 阮丽萍, 朱丹妮, 等. 改善桉酮的溶解度以提高其口服吸收分数和对小鼠急性肝损伤的保肝作用[J]. *药理学学报*, 2007, 42(6): 675-680.
- [15] 冯静, 汪治, 莫非, 等. 白鲜皮乙酸乙酯部位化学成分及其体外抗幽门螺杆菌活性研究[J]. *山地农业生物学报*, 2014, 33(2): 85-88.
- [16] 张化为, 周林洪, 邓珊, 等. 白鲜皮不同极性部位的抗氧化活性及对酪氨酸酶活性的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(31): 4401-4404.
- [17] LIU ZL, HO SH, GOH SH. Effect of fraxinellone on growth and digestive physiology of Asian corn borer, *Ostrinia furnacalis* Guenee [J]. *Pestic Biochem Phys*, 2008, 91(2): 122-127.
- [18] GUO Y, YAN Y, YANG C, et al. Regioselective synthesis of fraxinellone-based hydrazone derivatives as insecticidal agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(17): 5384-5387.
- [19] GUO Y, QU H, ZHI X, et al. Semisynthesis and insecticidal activity of some fraxinellone derivatives modified in the B ring [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(49): 11937-11944.
- [20] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则(3): 标准样品定值的一般原则和统计方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [21] YUAN C, WANG X, YANG D. Antimicrobial and pesticidal activity of fraxinellone from *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Chem J Internet*, 2006, 8(1): 33-38.
- [22] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 8170-2008 数值修约与极限数值的表示和判定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.

Δ 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(No.2015ZB079); 杭州市卫生科技计划项目(No.2014B21、2018B013); 杭州市科技计划引导项目(No.20163501Y70、20171226Y81); 浙江医学高等专科学校科研基金项目(No.2016XZB03)

\* 药师, 硕士。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 0571-83807491。E-mail: wcy1756@163.com

(收稿日期: 2018-01-07 修回日期: 2018-04-16)

(编辑: 林静)