

延胡索乙素胃漂浮缓释微球的制备

冯超¹, 王群星², 熊雪丰¹, 何三民², 吴瑾瑾¹, 石森林^{1*}

(1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053; 2. 金华市中心医院, 浙江 金华 321000)

摘要: **目的** 制备延胡索乙素胃漂浮缓释微球。**方法** 乳化-溶剂挥发法制备微球。在单因素试验基础上, 以乙基纤维素质量浓度、药辅比(延胡索乙素/乙基纤维素)、聚乙烯醇质量浓度为影响因素, 载药量、产率、释放度、包封率为评价指标, 正交试验优化制备工艺, 再进行体外评价。**结果** 最佳条件为乙基纤维素质量浓度 4 mg/mL, 药辅比 3:4, 聚乙烯醇质量浓度 0.5 mg/mL。所得微球圆整均匀, 无黏连现象, 平均粒径 518.5 μm, 产率 (79.84 ± 4.46)%, 包封率 (94.06 ± 0.52)%, 载药量 (40.31 ± 0.22)%, 并均能立即起漂, 持续 12 h。缓释 12 h 时, 其释药量达 90%。粉末休止角 23.66°, 堆密度 0.452 g/mL, 显示出良好的流动性。**结论** 该方法简单稳定, 所制备的延胡索乙素胃漂浮缓释微球载药量和包封率均较高, 漂浮和缓释性能较好。

关键词: 延胡索乙素; 胃漂浮缓释微球; 制备; 优化; 体外评价; 乳化-溶剂挥发法; 正交试验

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)02-0291-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.011

Preparation of tetrahydropalmatine-loaded floating microspheres for gastric sustained-release

FENG Chao¹, WANG Qun-xing², XIONG Xue-feng¹, HE San-min², WU Jin-jin¹, SHI Sen-lin^{1*}
(1. School of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Central Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT: AIM To prepare the tetrahydropalmatine-loaded floating microspheres for gastric sustained-release. **METHODS** The microspheres were prepared by emulsion-solvent evaporation method. In addition to the influencing factors of ethyl cellulose ethoce concentration, drug-exciipient ratio (tetrahydropalmatine/ethyl cellulose) and polyvinyl alcohol concentration, the evaluation indices of drug loading, yield, release rate and encapsulation efficiency were taken into account in the preparation optimization by orthogonal test on the basis of single factor test, succeeded by an *in vitro* evaluation. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 4 mg/mL for ethyl cellulose ethoce concentration, 3:4 for drug-exciipient ratio, and 0.5 mg/mL for polyvinyl alcohol concentration. With no adherence, the uniformly round microspheres, whose average particle size was 518.5 μm, yield was (79.84 ± 4.46)%, encapsulation efficiency was (94.06 ± 0.52)%, and drug loading was (40.31 ± 0.22)%, could float immediately and last the floating for 12 h (sustained release), during which the drug release reached 90%. The good liquidity was revealed by the repose angle of powder of 23.66°, whose bulk density was 0.452 g/mL. **CONCLUSION** With good fluidity and sustained-release properties, the tetrahydropalmatine-loaded floating microspheres for gastric sustained-release prepared by this simple and stable method can be found with both high drug loading and encapsulation efficiency.

KEY WORDS: tetrahydropalmatine; floating microspheres for gastric sustained-release; preparation; optimization; *in vitro* evaluation; emulsion-solvent evaporation method; orthogonal test

收稿日期: 2016-09-14
基金项目: 浙江省科学技术厅公益技术研究社会发展项目 (2015C33124); 浙江省中医药科技计划项目 (2009CA103)
作者简介: 冯超 (1991—), 男, 硕士生, 从事药物新剂型及制剂新技术研究。Tel: 18768156115, E-mail: 969560374@qq.com
* 通信作者: 石森林 (1970—), 男, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型及制剂新技术研究。Tel: (0571) 86613756, E-mail: pistone@163.com

延胡索乙素是罂粟科多年生草本植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的主要活性成分, 具有显著的镇痛、镇静、催眠、抗心律失常、抗肿瘤等药理活性^[1-3], 临床上用于治疗各种疼痛, 尤其对胃脘部疼痛的疗效明显。现代药理研究表明, 它具有镇痛、抑制胃液分泌及抗溃疡等作用^[4,5], 是目前治疗胃部疼痛的常用药物之一, 但目前相关制剂多为片剂, 易受到胃排空的影响, 在胃部滞留时间短, 难以充分发挥疗效, 为了维持胃部有效药物浓度, 患者需要频繁服药, 造成很大不便。

漂浮型胃滞留微球为“多单元”胃漂浮给药系统中的 1 种, 能延长药物在胃内的滞留时间, 增加其在胃或十二指肠的吸收程度, 能保持胃肠道药物浓度平稳, 减少刺激性^[6], 同时具有个体差异小、避免药物剂量“全或无”现象、对胃刺激性小、将不同释放速率的药物单元组合以达到药物控释等优点^[7]。因此, 本实验采用乳化-溶剂挥发法制备胃漂浮微球, 并优化制备工艺, 以期得到粒径适宜、载药量与包封率较高、漂浮性能与缓释性能良好的延胡索乙素胃漂浮缓释微球, 为相关胃滞留给药系统的设计与开发奠定基础。

1 仪器与材料

Agilent1200 高效液相色谱仪 (安捷伦科技中国有限公司); UV-2450 紫外分光光度计 (日本岛津公司); RCZ-6C2 药物溶出度仪 (上海黄海药检仪器有限公司); KH-520DB 超声波清洗器 (昆山市禾创市超声仪器有限公司); XS105 DualRange 电子分析天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); JA2003N 电子天平 (上海精密科学仪器有限公司); DGG-9053A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海森信实验仪器有限公司); DZF6050 真空干燥箱 (上海博讯实业有限公司); DF-101S 集热型恒温加热磁力搅拌器 (巩义市英峪予华仪器厂); E-1010 离子溅射仪、S-3000N 扫描电子显微镜 (日本日立公司)。

延胡索乙素 (西安小草植物科技有限责任公司, 批号 20101108); 延胡索乙素对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 110726-201112); 乙基纤维素 (EC-10cp, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 聚乙烯醇 (PVA, 成都市科龙化工试剂厂)。乙酸乙酯为分析纯 (天津市永大化学试剂开发中心); 二氯甲烷为分析纯 (杭州双林化工试剂厂); 无水乙醇、甲醇、磷酸为分析纯 (成都市科龙化工试剂厂); 盐酸为分析纯 (衢州巨化试剂有限公

司); 水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 HPLC 法测定延胡索乙素含量

2.1.1 色谱条件 Krosmail C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm); 柱温 25 ℃; 流动相甲醇-0.1% 磷酸 (三乙胺调 pH 值至 6.0, 68:32); 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μL; 检测波长 280 nm。

2.1.2 方法学考察 精密称取干燥至恒重的延胡索乙素对照品 13.17 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 甲醇溶解并定容, 稀释成系列质量浓度 (24 ~ 144 μg/mL), 在“2.1.1”项色谱条件下测定。以峰面积为横坐标 (A), 溶液质量浓度为纵坐标 (C) 进行回归, 得到回归方程为 $C = 10.4672A + 14.273$ ($R^2 = 0.9999$), 表明延胡索乙素在 24 ~ 144 μg/mL 范围内线性关系良好。精密度、重复性试验 RSD 分别为 0.08% 和 1.28%, 在 48 h 内稳定性良好 (RSD 为 0.54%), 平均加样回收率为 98.26%, RSD 值为 1.74%, 均符合含有量测定方法学要求。

2.2 微球制备 采用乳化-溶剂挥发法制备。称取延胡索乙素和乙基纤维素适量, 混合均匀, 溶于 10 mL 有机溶剂中, 形成有机相; 再配制一定浓度的聚乙烯醇溶液, 作为水相。在 200 r/min 搅拌速度下, 将有机相缓慢滴加到水相中, 25 ℃ 水浴下持续搅拌至有机溶剂挥尽, 静置, 抽滤, 弃去滤液, 蒸馏水洗涤 3 次, 40 ℃ 下真空干燥 10 h, 即得。

2.3 微球形态观察及粒径测定 取微球混悬液适量, 固定于载玻片上, 光学显微镜观察其形态大小, 并拍照记录, 再在电子显微镜下用目测法测定粒径。每批均测 500 个微球的粒径, 计算平均值。

2.4 包封率和载药量测定 将干燥后微球置于研钵中充分研磨, 精密称取适量粉末于量瓶中, 甲醇溶解并定容至刻度。吸取样品溶液适量, 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 按“2.1”项下方法测定, 外标两点法计算微球中药物含有量, 按下式计算载药量和包封率。

$$\text{载药量} = \frac{\text{微球中药物的量}}{\text{投药量} + \text{辅料质量}} \times 100\%$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{微球中药物的量}}{\text{投药量}} \times 100\%$$

2.5 微球产率测定 将干燥后微球过筛, 筛选出 20 ~ 60 目筛者, 称重, 按下式计算产率。

$$\text{产率} = \frac{\text{微球重量}}{\text{投料量}} \times 100\%$$

2.6 微球体外漂浮率测定 取微球 100 个，置于烧杯中，加入 100 mL 0.1 mol/L 盐酸，将烧杯置于恒温振荡器（37 ℃）中振荡 12 h，记录起漂时间和持漂时间，按下式计算漂浮率。

漂浮率 = $\frac{\text{漂浮微球个数}}{\text{微球总个数}} \times 100\%$

2.7 微球体外释放度测定 根据课题组前期建立的方法^[8]，结合《中国药典》（2015 年版）四部溶出度与释放度测定法中第二法测定。将 150 mg 微球置于溶出杯中，以 0.1 mol/L 盐酸（900 mL）为溶出介质（37 ℃），转速 100 r/min，于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 释放介质 5 mL，0.22 μm 微孔滤膜过滤，在“2.1.1”项色谱条件下测定延胡索乙素含量，同时补充等量同温释放介质，计算各取样点的累积释放率。

2.8 单因素试验

2.8.1 乙基纤维素质量浓度 按“2.2”项下方法制备乙基纤维素质量浓度 2、4、6 mg/mL 的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当乙基纤维素质量浓度为 2 mg/mL 时，微球部分结块；为 6 mg/mL 时，微球有少量粉末，而且有轻微黏连；为 4 mg/mL 时，微球无黏连、圆整、成型性较好，产率和载药量均最高。因此，确定乙基纤维素质量浓度为 4 mg/mL。

2.8.2 药辅比 按“2.2”项下方法制备药辅比（延胡索乙素-乙基纤维素）1：4（0.1 g：0.4 g）、2：4（0.2 g：0.4 g）、3：4（0.3 g：0.4 g）的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当药辅比为 1：4 和 2：4 时，微球结块，不成球状，无法测定其粒径；为 3：4 时，微球形态完好，无黏连现象，质量最优，产率和载药量均最高。因此，确定药辅比为 3：4。

2.8.3 聚乙烯醇质量浓度 按“2.2”项下方法制备乳化剂聚乙烯醇质量浓度 0.5、0.8、1.0 mg/mL 的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当聚乙烯醇质量浓度为 0.5 mg/mL 时，微球部分结块，呈碎片状；为 1.0 mg/mL 时，微球少量结块；为 0.8 mg/mL 时，微球产率和载药量均最高。因此，确定聚乙烯醇质量浓度为 0.8 mg/mL。

2.8.4 油水比 按“2.2”项下方法制备油水比 1：3、1：5、1：10 的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当油水比为 1：3 时，微球极少黏连；为 1：10 时，显微镜下发现微球未呈球状，严重结块，而且部分呈粉末状，无法测定其粒径；为 1：5 时，微球产率和载药量均最高。因此，确定油水比为 1：5。

2.8.5 油相有机溶剂种类 按“2.2”项下制备油相有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯-二氯甲烷（9：1）、乙酸乙酯-二氯甲烷（8：2）、乙酸乙酯-二氯甲烷（7：3）、乙酸乙酯-二氯甲烷（6：4）、乙酸乙酯-二氯甲烷（4：6）的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当油相有机溶剂均为二氯甲烷时，微球呈粉末状和片状混合，部分黏连，产率虽高，但载药量和粒径均偏小；为乙酸乙酯-二氯甲烷（9：1）时，微球呈粉末状；为乙酸乙酯-二氯甲烷（8：2）时，微球呈粉末状，轻微黏连；分别为乙酸乙酯-二氯甲烷（7：3、6：4、4：6）时，微球均呈粉末状，轻微黏连，显微镜下发现未成球状，无法测定其粒径。另外，本实验还考察了无水乙醇、丙酮、乙醚等常用有机溶剂，但均无法成球（表 1），故以乙酸乙酯所制微球的质量更佳。

表 1 油相有机溶剂对微球形态、粒径、产率、载药量的影响

Tab.1 Effects of organic solvents in oil phase on microspheres' morphology, particle size, yield and drug loading				
有机溶剂	微球形态	平均粒径/μm	产率/%	载药量/%
二氯甲烷	粉末状,部分黏连,圆整	66.2	77.80	13.42
乙酸乙酯	无黏连,圆整	406.9	68.93	22.76
乙酸乙酯：二氯甲烷(9：1)	粉末状,较圆整	129.2	60.87	14.67
乙酸乙酯：二氯甲烷(8：2)	粉末状,轻微黏连,较圆整	203.1	62.40	13.50
乙酸乙酯：二氯甲烷(7：3)	轻微黏连,无球状	—	—	—
乙酸乙酯：二氯甲烷(6：4)	粉末状,部分黏连,无球状	—	—	—
乙酸乙酯：二氯甲烷(4：6)	粉末状,部分黏连,无球状	—	—	—

注：—表示无法测定

2.8.6 搅拌速度 按“2.2”项下方法制备搅拌速度 100、200、300 r/min 时的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当搅

拌速度为 100 r/min 时，微球严重黏连，甚至结块，无法测定其粒径；为 200 r/min 时，微球有少量呈片状；为 300 r/min 时，微球产率和载药量均

最高。因此，确定搅拌速度为 300 r/min。

2.8.7 溶剂挥发温度 按“2.2”项下方法制备溶剂挥发温度控制在 25、35、45 ℃时的微球，考察其对微球形态、粒径、产率、载药量的影响。结果，当水浴温度为 35 ℃时，微球轻微结块，而且有少量呈粉末状；为 45 ℃时，微球严重结块，而且不圆整；为 25 ℃时，产率和载药量均最高。因此，确定溶剂挥发温度为 25 ℃。

2.9 制备工艺优化

2.9.1 正交试验设计 根据单因素试验结果，确定乙基纤维素质量浓度、药辅比、聚乙烯醇质量浓度为影响因素，分为 3 个水平， $L_9(3^4)$ 正交表进行优化，因素水平见表 2。

表 3 正交试验结果

Tab. 3 Results of orthogonal tests

试验号	A 乙基纤维素/%	B 药辅比	C 聚乙烯醇/%	载药量/%	产率/%	释放度/%	包封率/%	综合评分
1	2	1 : 4	0.5	13.12	78.70	61.11	65.62	61.38
2	2	2 : 4	0.8	24.12	81.29	53.70	72.36	71.05
3	2	3 : 4	1.0	31.43	59.64	64.24	73.34	74.10
4	4	1 : 4	0.8	16.04	79.30	71.19	80.22	71.16
5	4	2 : 4	1.0	31.37	69.72	63.66	94.11	82.31
6	4	3 : 4	0.5	40.36	91.88	78.91	94.17	94.29
7	6	1 : 4	1.0	17.50	31.83	25.42	87.48	62.62
8	6	2 : 4	0.5	32.38	37.11	32.59	97.13	78.95
9	6	3 : 4	0.8	38.94	62.44	57.98	90.86	89.16
K_1	206.54	195.16	234.62					
K_2	247.76	232.32	231.38					
K_3	230.73	257.55	219.03					
R	13.74	20.80	5.20					

表 4 方差分析

Tab. 4 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均差	F 值	P 值
A	286.10	2	143.05	22.92	<0.05
B	656.63	2	328.31	52.60	<0.05
C	45.15	2	22.58	3.62	>0.05
D	12.48	2	6.24	1.00	>0.05
误差	12.48	2	6.24	—	—

注： $F_{0.05}(1, 2) = 19.00$ ，* $P < 0.05$

由表 3 可知，各因素对微球载药量、产率、释放度和包封率的影响程度依次为 $B > A > C$ 。表 3 显示，因素 A 和 B 对工艺均有显著性影响 ($P < 0.05$)。因此，确定最佳条件应为 $A_2B_3C_1$ ，即乙基纤维素质量分数 4%，药辅比 3 : 4，聚乙烯醇质量分数 0.5%。

2.9.3 验证试验 根据上述优化工艺，平行制备 3 批微球，测得其平均产率、载药量、包封率分别为 $(79.84 \pm 4.4)\%$ 、 $(40.31 \pm 0.22)\%$ 、 $(94.06 \pm 0.52)\%$ 、 $(90.55 \pm 4.65)\%$ ，综合评分 $(95.68 \pm$

表 2 因素水平

Tab. 2 Factors and levels

水平	A 乙基纤维素/%	B 药辅比	C 聚乙烯醇/%
1	2	1 : 4	0.5
2	4	2 : 4	0.8
3	6	3 : 4	1.0

2.9.2 正交试验结果 采用正交设计助手 IIv3.1 (专业版) 软件进行正交试验，根据所得结果制备微球，以载药量 (A)、产率 (B)、释放度 (C)、包封率 (D) 为评价指标，计算综合评分 (Y)，公式为 $Y = 25\% \times A/A_{\max} + 25\% \times B/B_{\max} + 25\% \times C/C_{\max} + 25\% \times D/D_{\max}$ 。结果见表 3，方差分析见表 4。

3.35)%，与正交试验结果相当，由此表明，该工艺稳定，重复性良好。

2.10 体外评价 按优化工艺制备 3 批微球 (批号分别为 20111201、20111202、20111203)，进行质量评价。

2.10.1 形态学观察 所得微球呈淡黄色固体球状，手感细腻光滑。取少量微球，分别在光学显微镜和扫描电镜下观察外观及剖面结构，发现其外观圆整，球体内部中空，大小均匀，无黏连现象，表面呈现轻微褶皱现象，但无药物晶体。结果见图 1。

2.10.2 粒径测定 采用筛分法分析粒径分布。称取适量微球，逐步置于 20、40、60 目筛的上层，分离成筛上、筛下不同粒径，称定每种筛上的微球质量，计算质量比，即得筛分粒径分布值，最后绘制粒径分布图，见图 2。再取 3 批微球，筛选其中 20 ~ 40 目者，电子显微镜下用目测法测定粒径，每批均测 500 个微球粒径，计算平均值。结果 3 批

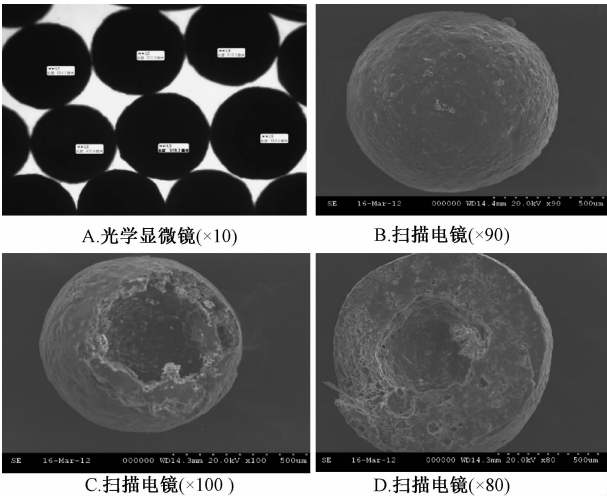


图1 微球形态
Fig.1 Microspheres' morphologies

微球的平均粒径为518.5 μm，在20~40目范围内者占总量的78.66%。

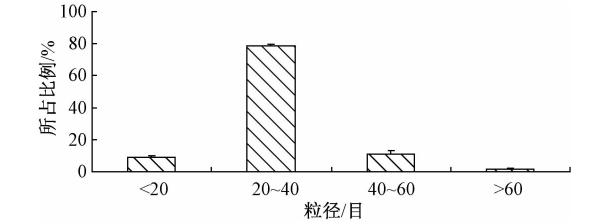


图2 微球粒径分布
Fig.2 Microspheres' particle size distribution

2.10.3 载药量和包封率测定 取适量微球，按“2.6”项下方法测定其载药量和包封率，结果见表4，可知两者均较高，而且稳定。

表5 微球载药量和包封率 (n=3)

Tab.5 Microspheres' drug loadings and encapsulation efficiencies (n=3)

批号	载药量/%	包封率/%
20111201	40.06	93.47
20111202	40.48	94.45
20111203	40.40	94.26
$\bar{x} \pm s$	40.31 ± 0.22	94.06 ± 0.52

2.10.4 体外漂浮性能评价 取3批微球，按“2.7”下方法评价其体外漂浮性能。结果，微球在体外介质中均能立即起漂，放置12 h后仍均呈现漂浮状态，体外漂浮性能较好。

2.10.5 体外释放行为评价 取微球适量，按“2.8”下方法评价其体外释放行为，发现其释药平稳缓慢，12 h基本释放完全，缓释性能较好。具体见图3。

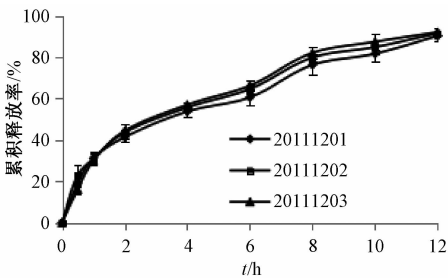


图3 微球体外释药曲线
Fig.3 Microspheres' in vitro drug release curves

2.10.6 粉体学特性 取3批微球，将其从漏斗上方缓慢加入，从漏斗底部漏出的微球在水平面上形成圆锥状堆积体，精密测量堆积体底部半径R和圆锥高度H，由公式 $\tan\theta = H/R$ 计算，测得微球休止角为23.66°，表明其流动性较好。再称取适量微球，使其缓慢通过漏斗，置于10 mL量筒中，桌面上轻敲至体积不再减小为止，测定其堆容和质量，计算出微球堆密度（微球质量/堆容积）为0.452 g/mL，适合装胶囊，并具有良好的漂浮性能。

3 讨论

延胡索乙素为脂溶性药物，故本实验采用O/W型乳化-溶剂挥发法制备微球，发现其为中空结构，使其自身具备较好的漂浮能力。单因素试验表明，以乙酸乙酯为有机相的成球效果更好，无黏连^[9-11]。以聚乙烯醇为乳化剂时，可吸附于乳滴表面形成乳化膜，阻止乳滴合并，增加体系稳定性。溶剂挥发速度过慢，微球易形成表面多孔结构，难以形成固化膜壳，过快则微球壳壁较薄，易破裂，难以形成中空结构；搅拌速度过慢，乳滴分散度小，微球粒径较大，易发生碰撞和黏连，过快则影响乙酸乙酯挥发速度，从而影微球质量。

由于各条件下所制得微球的漂浮率均接近100%，故未以漂浮率为评价指标，而是选择了载药量、包封率、产率、释放度等缓控释制剂评价中最常用的指标。在优化过程中，采用了综合加权评分法，以载药量、包封率、产率、释放度为指标进行考察，经优化工艺所得微球的产率、载药量、包封率较高，均能立即起漂，持续12 h，而且释药平稳缓慢，具有较好的缓释特征。再对其外观和粉体学性质进行评价，在光学显微镜和扫描电镜下观察，并测定休止角和堆密度，发现所得微球外观圆整，大小均匀，球体内部中空，无黏连现象，具有较好流动性和圆整度，适合装胶囊。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 139.

[2] Choi J G, Kang S Y, Kim J M, *et al.* Antinociceptive effect of *Cyperi rhizoma* and *Corydalis tuber* extracts on neuropathic pain in rats [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16 (6): 387-392.

[3] 颜晶晶, 俸 珊, 何丽娜, 延胡索乙素对映体对人肝微粒体细胞色素 P450 酶抑制作用机制研究 [J]. 中草药, 46 (4): 534-540.

[4] Cao F L, Shang G W, Wang Y, *et al.* Antinociceptive effects of intragastric DL-tetrahydropalmatine on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(1): 199-204.

[5] 冯 静, 于宗渊, 杨洪军, 等. 延胡索中生物碱成分的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 124-127.

[6] 张 悦, 张溪桐, 王 冰, 等. 鸦胆子油胃内滞留海藻酸钙凝胶微球的制备及处方工艺考察 [J]. 中药材, 2014, 37 (11): 2077-2081.

[7] 张晓冲. 姜黄素胃内漂浮微球的研制 [D]. 济南: 山东大学, 2013.

[8] 王群星, 熊雪丰, 何三民, 等. 延胡索乙素胃漂浮微球的体外漂浮及释药特征评价 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(9): 1093-1097.

[9] 徐 敏, 付晓泰, 朱正勇, 等. 中药浸膏中延胡索乙素的热稳定性的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(5): 746-747.

[10] Kumaresh S S, Anandao R K, Tejraj M A. Development of hollow microspheres as floating controlled-release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, 27(6): 507-515.

[11] Madan M K, Nita M, Lakshmi K G, *et al.* Multiunit floating drug delivery system of rosiglitazone maleate: development, characterization, statistical optimization of drug release and *in vivo* evaluation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2009, 10 (3): 887-899.

Box-Behnken 响应面法优化川芎水提液纳滤工艺

李存玉^{1,2}, 马 赞¹, 刘奕洲¹, 李红阳¹, 彭国平^{1,2*}
(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023)

摘要: 目的 通过 Box-Behnken 响应面法优化川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 水提液纳滤工艺。方法 在单因素试验基础上, 以纳滤膜截留分子量、提取液质量浓度、pH 值为影响因素, 阿魏酸截留率为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化工艺。**结果** 最佳条件为纳滤膜截留分子量 100 Da, 提取液质量浓度 20.58 μg/mL, pH 值 7.69, 阿魏酸截留率达 93.00%, 与实测值 (91.23%) 接近。**结论** 该方法合理可行, 可用于纳滤川芎水提液。
关键词: 川芎; 水提液; 纳滤; Box-Behnken 响应面法
中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)02-0296-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.012

Optimization of nanofiltration of *Ligusticum chuanxiong* aqueous extract by Box-Behnken response surface method

LI Cun-yu^{1,2}, MA Yun¹, LIU Yi-zhou¹, LI Hong-yang¹, PENG Guo-ping^{1,2*}
(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Provincial Collaborative Innovation Center for Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: **AIM** To optimize the nanofiltration of *Ligusticum chuanxiong* Hort. aqueous extract by Box-Behnken response surface method.

收稿日期: 2016-04-26
基金项目: 国家自然科学基金 (81503258, 81373980); 江苏省自然科学基金青年基金 (BK20151005); 江苏省中医药局科技项目 (YB2015009)
作者简介: 李存玉 (1985—), 男, 博士, 讲师, 从事中药制药工艺研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: licunyuok@163.com
*** 通信作者:** 彭国平 (1963—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药制药工艺研究。Tel: (025) 86798186, E-mail: guopingpeng@126.com
296