

姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束的制备及体外释药考察

吴丽莎, 喻红英, 曾庆冰*

(南方医科大学药学院, 广州 510515)

[摘要] 目的: 制备载姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束并考察其体外释药情况。方法: 利用开环聚合法合成聚乙二醇单甲醚-聚己内酯(mPEG₁₁₄-PCL₃₆) 嵌段共聚物, 通过 FT-IR 和 ¹H-NMR 确证其结构, 芘荧光探针法测定其临界胶束浓度。采用透析法制备姜黄素聚合物胶束, 通过正交试验考察共聚物质量浓度、姜黄素质量浓度、水相与有机相的体积比对包封率、载药率和胶束粒径的影响。利用 HPLC 测定载药率、包封率, 激光散射法测定粒径, 动态透析法考察体外释药特性。结果: 制备的纳米胶束平均粒径(48.5 ± 1.7) nm, 粒径多分散系数(0.20 ± 0.07), 包封率(49.12 ± 1.26)%, 载药率(4.46 ± 0.12)%, 72 h 体外累计释放率 41.9%, 无明显突释现象。结论: 透析法制备的姜黄素 mPEG-PCL 纳米胶束粒径小且分布均匀, 具有良好的缓释性能。

[关键词] 姜黄素; 聚乙二醇单甲醚-聚己内酯; 聚合物胶束; 缓释作用

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0053-06

[doi] 10.11653/syff2013120053

Preparation and *in vitro* Release Investigation of Curcumin-Loaded mPEG₁₁₄-PCL₃₆ Nanomicelles

WU Li-sha, YU Hong-ying, ZENG Qing-bing*

(School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare curcumin-loaded mPEG₁₁₄-PCL₃₆ nanomicelles and investigate its *in vitro* release. **Method:** mPEG₁₁₄-PCL₃₆ block copolymer was synthesized by ring-opening polymerization method and its structures was identified by FT-IR and ¹H-NMR, the critical micelle concentration was detected by fluorescence techniques with pyrene as a probe. Polymer micelles containing curcumin were prepared by dialysis, effects of the concentration of copolymer and curcumin, volume ratio of aqueous phase to organic phase on particle size of micelles, entrapment efficiency and drug loading was evaluated by orthogonal design. Encapsulation efficiency and drug loading were determined by HPLC, particle size was examined by laser light scattering, dynamic dialysis method was used to investigate *in vitro* release characteristic of nanomicelles. **Result:** Average particle size of these prepared nanomicelles was (48.5 ± 1.7) nm with polydispersity index of (0.20 ± 0.07), drug loading of (49.12 ± 1.26)% as well as encapsulation efficiency of (4.46 ± 0.12)%. *In vitro* cumulative release of curcumin nanomicelles in 72 h was 41.9% and without significant burst release at initial stage. **Conclusion:** These prepared curcumin-loaded nanomicelles showed a good sustained-release property with small and evenly distributed particle size.

[Key words] curcumin; mPEG-PCL; polymer micelles; sustained release

姜黄素是从植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的一种低分子疏水性多元酚化合物, 具有抗炎、抗氧

[收稿日期] 20130407(019)

[基金项目] 广州市科技计划项目(12C32121550)

[第一作者] 吴丽莎, 硕士, 从事药用生物材料的研究, Tel:020-62789419, E-mail:lysa0520@163.com

[通讯作者] * 曾庆冰, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事药用生物材料研究, Tel:020-62789462, E-mail:zengqb@smu.edu.cn

化、抗菌、抗老年痴呆、抗动脉粥样硬化、抗血管新生、抗肿瘤、保肝等药理作用^[1-5]。自1985年Kuttan等^[6]报道姜黄素可抑制Duhon's淋巴瘤细胞以来,其抗肿瘤作用日益引起人们的重视。姜黄素抗癌谱广、益于控制癌症的多药耐药性且毒副作用小,美国国立肿瘤所将其列为第3代癌化学预防药,目前已进入临床试验阶段^[7-8]。但姜黄素具有水溶性差^[9]、生物利用度低^[10]、稳定性差^[11]等缺点,极大地限制了其临床推广应用。中外学者尝试采用了诸多复合修饰方法^[12],如PCL-姜黄素,PAMAM树形聚合物-姜黄素,聚乙二醇-姜黄素,环糊精-姜黄素,脂质体-姜黄素,磷脂-姜黄素等,虽然新颖有趣,但实际效果仍不理想。

聚合物胶束是由两亲性高分子聚合物在水溶液中自组装形成的一种具有疏水性内核与亲水性外壳的核-壳型结构,具有载药量能力强、稳定性好、体内循环时间长、可进行靶向修饰等特点^[13-19]。钱志勇^[12]和冯润良^[19]分别用纳米沉淀法和超声乳化-溶剂挥发法制备了包载姜黄素的MPEG₄₅-PCL₁₈和PCL₅₉-PEG₁₃₆-PCL₅₉纳米释药体系。钱志勇等采用mPEG2000与等量的ε-CL单体开环聚合,合成了总相对分子质量约4000的嵌段共聚物,载姜黄素后得到粒径27nm的胶束,有望制成静脉注射剂型。为探讨改变mPEG和PCL嵌段相对分子质量相对分子质量后对胶束粒径及载药性能的影响,本实验利用mPEG5000与等量ε-CL单体聚合制备聚乙二醇单甲醚-聚己内酯(mPEG₁₁₄-PCL₃₆)两亲性嵌段共聚物,通过FT-IR和¹H-NMR分析表征了共聚物的相对分子质量和结构,采用荧光探针法测定所得共聚物的临界胶束浓度。选用制备的总相对分子质量约9000的mPEG₁₁₄-PCL₃₆嵌段共聚物,采用透析法制备姜黄素mPEG₁₁₄-PCL₃₆纳米胶束,通过正交试验考察共聚物质量浓度、药物质量浓度、水相与有机相的体积比对该胶束包封率、载药率和胶束粒径的影响,为姜黄素其他剂型的制备提供参考。

1 材料

Malvern-3000Hs型光子相关光谱仪(英国马尔文公司),BP-211D型1/10万电子分析天平(德国赛多利斯公司),Waters Alliance 2695型高效液相色谱仪(美国Waters公司),DF-101S型集热式恒温磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂),Nicolet 6700型傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔公司),AVANCE II 400型核磁共振仪(德国布鲁克公司),RF-5301PC型荧光检测仪(日本岛津公司),FD-1B-50型冷

冻干燥机(北博医康有限公司),DZF-6050型真空干燥箱(巩义市英峪予华仪器厂),THZ-D型台式恒温振荡器(广州市正一科技有限公司)。

ε-己内酯(ε-CL,纯度99%,经CaH₂干燥后减压蒸馏)、聚乙二醇单甲醚-5000(mPEG-5000)、辛酸亚锡、苾、姜黄素原料药(纯度98%,批号44775)、姜黄素对照品(批号C1213019)均购于阿拉丁公司,透析袋(截留相对分子质量3500和8000~14000,科昊生物工程有限公司),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 mPEG₁₁₄-PCL₃₆嵌段共聚物的合成 采用开环聚合法。精密称取等质量的mPEG-5000和ε-CL,置于25mL干燥圆底烧瓶中,以含1%ε-CL的辛酸亚锡为催化剂,在氮气保护下,于135℃油浴加热磁力搅拌,反应24h,得粗产物,用二氯甲烷溶解,置于大量无水冷乙醚中,抽滤,收集沉淀。重复以上操作2次,真空干燥,结果反应产率75.3%,合成路线见图1。

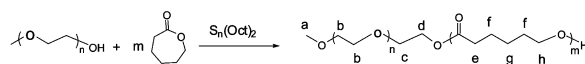


图1 mPEG₁₁₄-PCL₃₆嵌段共聚物的合成

2.2 mPEG₁₁₄-PCL₃₆嵌段共聚物的结构表征

2.2.1 FT-IR 表征 以溴化钾为分散剂,将制备的聚合物于室温下碾磨成粉末,取适量样品压片,于400~4000cm⁻¹扫描,测定其红外吸收光谱,结果见图2。

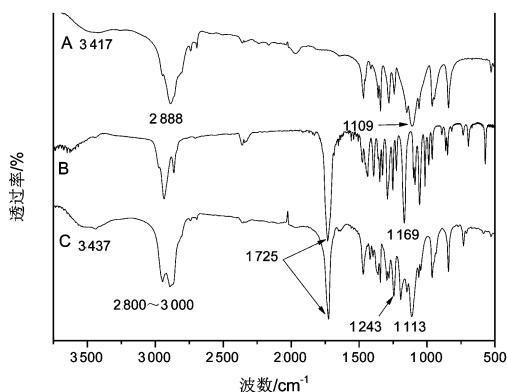


图2 mPEG-5000(A),ε-CL(B)和mPEG₁₁₄-PCL₃₆(C)的IR

由图2A可知,1109cm⁻¹处为mPEG-5000的C-O键的伸缩振动峰,2888cm⁻¹处为CH伸缩振动峰,3417cm⁻¹为mPEG-5000的末端-OH伸缩振动,无C=O双键的伸缩振动峰;在图2B中,1169cm⁻¹处为ε-CL的C-O键的伸缩振动峰,1725cm⁻¹处为

ε -CL 的 C=O 的伸缩峰,以及亚甲基 C-H 在 2 800 ~ 3 000 cm^{-1} 处吸收峰;图 2C 中,3 437 cm^{-1} 的宽峰为 PCL 链段的末端-OH 伸缩振动,1 725 cm^{-1} 为 PCL 链段 C=O 的伸缩振动峰,1 113 cm^{-1} 为 mPEG 链段中-OCH₂CH₂ 重复单元的 C-O-C 伸缩振动峰,1 243 cm^{-1} 为 mPEG 链段中 C(=O)-O 的伸缩振动峰,以及亚甲基 C-H 在 2 800 ~ 3 000 cm^{-1} 的吸收峰,说明共聚物由 mPEG 和 PCL 组成。

2.2.2 ¹H-NMR 表征 共聚物产物溶于氘代三氯甲烷 (CDCl_3) 中,以四甲基硅烷 (TMS) 作内标物,进行 ¹H-NMR 光谱 (400 MHz) 表征,结果见图 3。

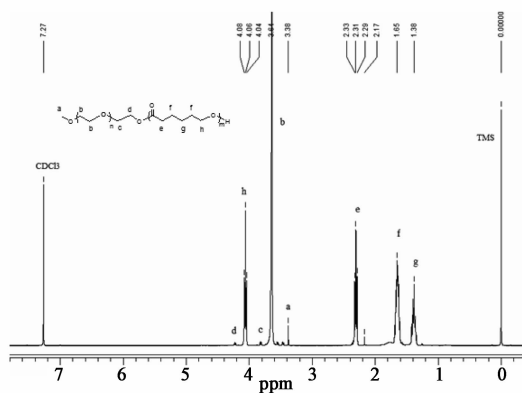


图 3 mPEG₁₁₄-PCL₃₆的¹H-NMR

由图 3 可知,1.38 ppm (2H, OCCH₂CH₂-CH₂-CH₂CH₂O) ‘g’ 峰,1.65 ppm (4H, OCCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂O) ‘f’ 峰,2.31 ppm (2H, OC-CH₂-(CH₂)₄O) ‘e’ 峰和 4.06 ppm (2H, OCCH₂CH₂CH₂CH₂-CH₂-O) ‘h’ 峰归属于 PCL 链段,3.38 ppm (3H, CH₃-O) ‘a’ 峰,3.64 ppm (4H, O-CH₂CH₂-O) ‘b’ 峰归属于 mPEG 链段,比较弱的 ‘c’ 和 ‘d’ 峰与 PEG 和 PCL 连接处的-OCH₂CH₂O-有关。此外,可通过核磁图谱计算 mPEG-PCL 的相对分子质量^[20]。

$$\bar{M}_n = M_{\text{mPEG}} + [(M_{\text{mPEG}} - M_{\text{OCH}_3})/44] \times 2(A_h/A_b) \times 114$$

式中 \bar{M}_n 为聚合物 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 的数均相对分子质量, M_{mPEG} 为 mPEG 相对分子质量 (5 000), M_{OCH_3} 为甲基相对分子质量 (31), A_h/A_b 为 h 峰与 b 峰的积分面积比,44 为 EG 重复单元的摩尔质量,114 为 ε -CL 重复单元的摩尔质量。根据 H_b 峰 (3.64 ppm, mPEG 主链亚甲基氢的化学位移特征峰) 和 H_h 峰 (4.06 ppm, PCL 主链上与羰基相连的亚甲基的化学位移特征峰) 积分面积之比 $A_h/A_b = 0.157:1$, 计算 $M_{\text{mPEG114-PCL36}} = 5\,000 + 4\,042 = 9\,042$, 与理论计算值 $M_n = 10\,000$ 比较接近。

2.3 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 嵌段共聚物临界胶束浓度

(CMC) 的测定 为考察聚合物胶束的稀释稳定性,采用苾荧光探针法测定共聚物的 CMC。取一定量苾-丙酮溶液置于 10 mL 量瓶中,使每管苾的摩尔浓度 $5.93 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,于 50 °C 鼓风干燥除尽丙酮,加入一系列质量浓度的嵌段共聚物纳米胶束溶液,在 65 °C 恒温水浴中水浴 3 h,使苾进入胶束增溶,达到平衡,冷却至室温,放置过夜,待测。于 393 nm 处测定苾在 300 ~ 370 nm 的激发光谱图,激发狭缝宽度和发射狭缝宽度均为 3 nm。记录苾在不同质量浓度的 mPEG-PCL 胶束溶液中的荧光激发光谱图,以 $\lg C$ 与苾在 337,334 nm 处的激发光强度比 (I_{337}/I_{334}) 作图,曲线的拐点即为该共聚物 CMC,即 $8.649 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,结果见图 4。

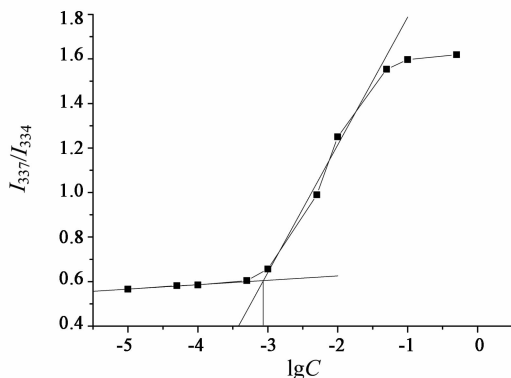


图 4 荧光激发光强度比 I_{337}/I_{334} 与 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 水溶液质量浓度对数关系

2.4 载姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束的制备及粒径测定 采用透析法制备纳米胶束。将一定量 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 载体和姜黄素共溶于 2 mL 二甲基甲酰胺 (DMF) 中,缓慢注入到不断搅拌的去离子水中,用透析袋 (截留相对分子质量 3 500) 透析 36 h,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,除去游离药物及不溶性微粒,收集滤液,即得姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 胶束溶液。采用激光粒度仪测定载姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束的粒径大小及分布。

2.5 姜黄素含量测定 依利特 ODS C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-0.3% 冰乙酸 (80:20), 检测波长 427 nm, 流速 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温 25 °C, 进样量 20 μL 。空白胶束溶液不干扰姜黄素的测定。精密称取姜黄素对照品 1.01 mg 于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度配成储备液。分别精密吸取一定量储备液配制成 25.250, 12.625, 6.313, 3.156, 2.525, 1.263, 0.631 $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$ 系列质量浓度的对照品溶液,测定峰面积,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y =$

217 468X - 5 519.2 ($r = 0.9997$), 表明姜黄素在 0.631 ~ 25.25 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好的线性关系。日间和日内精密度 ($n = 5$) 均 < 1.50%, 符合含量测定要求。

2.6 包封率和载药率的测定 精密称取姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 冻干胶束 10 mg 置于 10 mL 量瓶中, 加二氯甲烷 500 μL 超声使完全溶解, 用甲醇定容, 稀释至合适质量浓度, 于 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 测定姜黄素含量。

包封率 = 药物质量 / 投药总质量 × 100% ;

载药率 = 药物质量 / (药物质量 + 载体质量) × 100%

试验中不溶于水的游离姜黄素经滤膜已被除去, 而溶于水的部分因姜黄素在水中溶解度极低 (11 μg·L⁻¹), 与载入聚合物胶束中质量相比, 可忽略不计, 故计算包封率及载药率时, 姜黄素溶于水的部分不考虑在内。

2.7 正交试验设计 在单因素试验基础上, 选取 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 质量浓度、姜黄素质量浓度、水相与有机相体积比为考察因素, 由于胶束粒径分布范围较窄, 即各因素水平对粒径的影响较小, 故选取包封率与载药率为综合评价指标^[21], 权重系数均为 0.5。因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束制备工艺优选正交试验因素水平

水平	A	B	C
	mPEG ₁₁₄ -PCL ₃₆ 质量浓度 / g·L ⁻¹	药物质量浓度 / g·L ⁻¹	水相与有机相体积比
1	20	1.0	3:1
2	25	2.0	5:1
3	30	2.5	8:1

由直观分析可知, 各因素对制备工艺的影响顺序为 B > C > A。方差分析表明 A 因素各水平对综合评分的影响无显著性差异, 因素 B, C 各水平对综合评分的影响具有极显著性差异, 确定最优组合为 A₂B₃C₁, 即 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 质量浓度 25 g·L⁻¹, 药物质量浓度 2.5 g·L⁻¹, 水相与有机相体积比 3:1。

2.8 验证试验 按最佳处方和工艺条件制备 CUR-mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束, 进行 3 次重复试验, 结果平均粒径 (48.5 ± 1.7) nm, 粒径多分散系数 (0.20 ± 0.07), 包封率 (49.12 ± 1.26)%, 载药率 (4.46 ± 0.12)%。

2.9 体外释放试验 采用动态透析法^[22]。分别精密量取姜黄素储备液 (100.3 mg·L⁻¹) 适量, 用 0.5% SDS-PBS (0.01 mol·L⁻¹, pH 7.4) 缓冲液稀释

表 2 姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 纳米胶束制备

工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	包封率	载药率	粒径	综合评分
				/%	/%	/%	
1	1	1	1	45.91	2.19	46.57	0.67
2	1	2	2	33.71	3.06	52.40	0.65
3	1	3	3	39.29	4.37	49.60	0.85
4	2	1	2	43.77	1.68	48.53	0.59
5	2	2	3	43.58	3.23	48.43	0.76
6	2	3	1	48.58	4.42	45.50	0.94
7	3	1	3	39.17	1.26	48.00	0.50
8	3	2	1	54.49	3.41	48.47	0.88
9	3	3	2	49.01	3.77	44.23	0.87
K ₁	0.72	0.58	0.83				
K ₂	0.76	0.76	0.70				
K ₃	0.75	0.88	0.70				
R	0.01	0.30	0.13				

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.008	2	0.004	0.536	>0.05
B	0.404	2	0.202	27.964	<0.01
C	0.094	2	0.047	6.486	<0.01
D(误差)	0.145	20	0.007		

注: $F_{0.05}(2, 18) = 3.55, F_{0.01}(2, 18) = 6.01$ 。

成质量浓度分别为 6.269, 2.508, 1.254, 0.627, 0.251, 0.125, 0.063 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液, 经 0.45 μm 滤膜滤过, 分别进样 20 μL, 按上述色谱条件测定, 以姜黄素峰面积为纵坐标, 姜黄素质量浓度为横坐标, 得回归方程 $Y = 215781C - 17051$ ($r = 0.9994$), 表明姜黄素在 0.063 ~ 6.269 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好线性关系。

精密量取纳米胶束溶液 1 mL 于预处理过的透析袋 (截留相对分子质量 8 000 ~ 14 000) 中, 扎紧袋口, 置于 30 mL 的 0.5% SDS-PBS 中, 保持漏槽条件, 于 (37 ± 0.5) °C 恒速搅拌 (80 r·min⁻¹), 按设定时间间隔取样, 同时补充同温度同体积的新鲜释放介质。采用 HPLC 测定释放样品中姜黄素含量, 计算累积释放率, 以释放时间为横坐标, 累积释放率为纵坐标绘制释放曲线, 并进行释放度模型拟合, 结果见图 5。0 ~ 24 h 累积释药率约 28.5%, 取药物累积释放率对时间进行拟合, 结果表明该阶段释放基本符合零级动力学方程, $Y = 0.0118X + 0.007$ ($r = 0.9984$), 大于相关系数临界值 ($r = 0.990$)。经恒速控释释放后, 纳米胶束进入一个缓慢释药阶段, 之后的 48 h 内累积释药率仅 13.4%, 可见其具有良好的缓释性能, 原因可能是随纳米胶束内姜黄素质量浓度降低, 内外渗透压差降低, 而 mPEG₁₁₄-PCL₃₆ 嵌

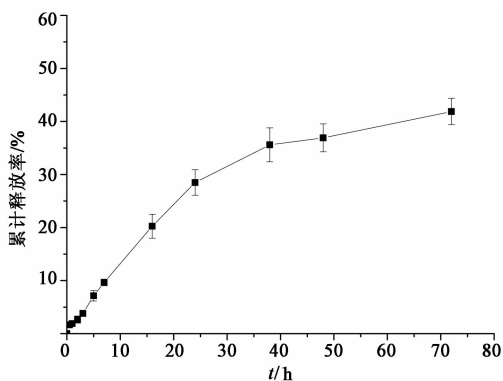


图5 姜黄素 mPEG₁₁₄-PCL₃₆纳米胶束中姜黄素的体外药物释放曲线 ($n=3$)

段共聚物降解速度缓慢,此时并未开始降解,故药物释放速率减慢。

3 讨论

按 Astafieva 等^[23]报道的方法计算 $CMC = 8.649 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,比普通小分子表面活性剂的 CMC 低 3~6 个数量级,抵抗稀释能力极强,被体液稀释仍能维持稳定,保持胶束结构的完整性^[24]。

嵌段共聚物胶束的制备方法主要包括直接溶解法、透析法和乳化溶剂挥发法^[25]。直接溶解法只适合水溶性好的聚合物,且不适合制备载药胶束,水溶性差的聚合物可采用透析法或乳化溶剂挥发法。与乳化溶剂挥发法相比,透析法具有操作简单、条件温和、有机溶剂用量小、可避免使用表面活性剂、成球性好、纳米粒子产率高等特点,故选择透析法制备姜黄素纳米胶束。

姜黄素为脂溶性药物,随其质量浓度的不断增加,单位质量纳米粒可包裹更多的姜黄素,所以包封率及载药量随姜黄素用量的增加而增加,综合评分增加。药物与载体材料在有机相中浓度不变,随水相体积增加,包封率及载药量均降低,原因可能是水相体积增加,有机相扩散到水相的速度加快,而聚合物胶束自组装过程需要一定时间,药物来不及被聚合物包载便随有机相扩散到水相中,故包封率及载药量均降低,综合评分降低。

体外释药试验表明,通过透析法制备的载姜黄素纳米胶束具有良好的缓释性能,体外释药表现为双相释放模式,且无明显突释现象,原因为制备载药胶束过程中,透析时间较长,粒子表面的姜黄素被透析清除掉,导致吸附药物较少,这也是药物利用率较低的原因。

[参考文献]

[1] 崔晶,翟光喜,娄红祥.姜黄素的研究进展[J].中南

药学杂志,2005,3(2):108.

- [2] Maheshwari R K, Singh A K, Gaddipati J, et al. Multiple biological activities of curcumin; a short review[J]. Life Sci, 2006, 78(18):2081.
- [3] Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro*[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(6):742.
- [4] Gandapu U, Chaitanya R K, Kishore G, et al. Curcumin-loaded apotransferrin nanoparticles provide efficient cellular uptake and effectively inhibit HIV-1 replication *in vitro*[J]. Plos One, 2011, 6(8):e23388.
- [5] 宋金春,黄薇.姜黄素泊洛沙姆 P123 共聚物胶囊的制备及其释药特性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):1.
- [6] Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, et al. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. Cancer Lett, 1985, 29(2):197.
- [7] Dhillon N, Aggarwal B B, Newman R A, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(14):4491.
- [8] Ammon H P, Wahl M A. Pharmacology of *Curcuma longa*[J]. Planta Med, 1991, 57(1):1.
- [9] Letchford K, Liggins R, Burt H. Solubilization of hydrophobic drugs by methoxy poly(ethylene glycol)-block-polycaprolactone diblock copolymer micelles: theoretical and experimental data and correlations[J]. J Pharm Sci, 2008, 97(3):1179.
- [10] Anand P, Kunnumakkara A B, Newman R A, et al. Bioavailability of Curcumin: Problems and Mol Promises [J]. Pharm, 2007, 4(6):807.
- [11] WANG Y J, PAN M H, CHENG A L, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products[J]. J Pharm Biomed Anal, 1997, 15(12):1867.
- [12] GOU M, MEN K, SHI H, et al. Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy *in vitro* and *in vivo* [J]. Nanoscale, 2011, 3(4):1558.
- [13] Letchford K, Zastre J, Liggins R, et al. Synthesis and micellar characterization of short block length methoxy poly(ethylene glycol)-block-poly(caprolactone) diblock copolymers[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2004, 35(2):81.
- [14] Park E K, Kim S Y, Lee S B, et al. Folate-conjugated methoxy poly(ethylene glycol)/poly(ϵ -caprolactone) amphiphilic block copolymeric micelles for tumor-targeted drug delivery[J]. J Control Release, 2005, 109(1/3):158.

祖师麻总香豆素纯化工艺优选

李开, 尹蓉莉*, 孔艳, 张立, 朱双燕, 陈柳钦

(成都中医药大学, 成都 611137)

[摘要] 目的: 优化祖师麻总香豆素的纯化工艺。方法: 以总香豆素含量为指标, 采用静态和动态吸附-洗脱试验筛选大孔树脂型号, 通过单因素试验考察最大上样量、洗脱剂浓度和用量、洗脱速度对纯化工艺的影响。结果: AB-8 型大孔树脂对总香豆素的吸附性能和解析效果最佳, 其最佳纯化工艺为最大上样量 3 BV, 加去离子水洗脱杂质, 用 75% 乙醇 10 BV 洗脱, 洗脱流速 $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 。结论: 优选的纯化工艺稳定可靠, 能满足祖师麻总香豆素渗透泵控释片需求。

[关键词] 祖师麻; 祖师麻甲素; 总香豆素; 纯化; 大孔树脂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0058-03

[doi] 10.11653/syfj2013120058

Optimization of Purification Technology of Total Coumarins in *Daphne giraldii*

LI Kai, YIN Rong-li*, KONG Yan, ZHANG Li, ZHU Shuang-yan, CHEN Liu-qin

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[收稿日期] 20121220 (021)

[第一作者] 李开, 硕士, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel: 13708227340, E-mail: lk13708227340@163.com

[通讯作者] * 尹蓉莉, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂、新剂型、新技术研究, Tel: 028-68289191, E-mail: yinronglili@163.com

- [15] Meerod S, Tumcharern G, Wichai U, et al. Magnetite nanoparticles stabilized with polymeric bilayer of poly (ethylene glycol) methyl ether - poly(ϵ -caprolactone) copolymers[J]. Polymer, 2008, 49(18):3950.
- [16] Letchford K, Liggins R, Wasan K M, et al. *In vitro* human plasma distribution of nanoparticulate paclitaxel is dependent on the physicochemical properties of poly (ethylene glycol)-block-poly (caprolactone) nanoparticles[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71(2):196.
- [17] Tyrrell Z L, Shen Y, Radosz M. Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers [J]. Prog Polym Sci, 2010, 35(9):1128.
- [18] Mikhail A S, Allen C. Poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) micelles containing chemically conjugated and physically entrapped docetaxel: synthesis, characterization, and the influence of the drug on micelle morphology [J]. Biomacromolecules, 2010, 11(5):1273.
- [19] Feng R L, Song Z M, Zhai G X. Preparation and *in vivo* pharmacokinetics of curcumin-loaded PCL-PEG-PCL triblock copolymeric nanoparticles [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7:4089.
- [20] 赵辉鹏, 张琰, 查刘生, 等. 用 NMR 分析可生物降解的两亲性嵌段共聚物的相对分子质量和组成[J]. 分析测试学报, 2006, 25(4):6.
- [21] 张金莲, 姚冬琴, 龚千锋, 等. 多指标综合加权评分法优选马兜铃蜜制工艺[J]. 中成药, 2012, 34(2):321.
- [22] 潘艺茗, 黄岳山. 聚乳酸/聚乙二醇琥珀酸酯-姜黄素纳米粒的制备及体外评价[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(3):421.
- [23] Astafieva I, Zhong X F, Eisenberg A. Critical micellization phenomena in block polyelectrolyte solutions[J]. Macromolecules, 1993, 26(26):7339.
- [24] 刘艳华, 孙进, 王文苹, 等. 透明质酸接枝十八烷基聚合物的合成及表征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):49.
- [25] Letchford K, Burt H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 65(3):259.

[责任编辑 全燕]