

3 讨论

在适宜提取的条件下, 文旦柚皮中柚皮苷的总量为 $36.80 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。柚皮苷分离纯化的最适条件: 以 $2 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 流速上样, 上样浓度(柚皮苷)为 $2.36 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 洗脱剂乙醇浓度为 50%, 洗脱剂用量为 4 BV, 洗脱流速为 $3 \text{ BV} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

对柚皮苷的功能进行了初步研究, 结果柚皮苷具有一定的抗氧化能力, 当浓度为 $3.75 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时具有较好的抗氧化能力, 但随着浓度的增加, 其抗氧化能力有所下降。这与谢贞建等^[11]的枳实类黄酮(含有柚皮苷、新橙皮苷等)体外抗氧化作用研究中有些不同, 其结果是随着柚皮苷提取液浓度增加对 $\cdot\text{OH}$ 清除率增大, 其对 $\cdot\text{OH}$ 的清除作用都呈正相关, 并且纯化前后的提取物对各自由基的清除效果没有太大的差异, 说明枳实粗提物中含有的多糖类、蛋白质等成分可能也具有清除效果。

目前在国内还没有关于柚皮苷镇静方面的研究。通过研究柚皮苷的镇静作用时发现, 给药小白鼠随着柚皮苷给药量的增加, 小白鼠的行动愈加的迟缓, 并且进入睡眠的时间越短, 而且在管道中跑动的距离也更短, 说明柚皮苷具有的镇静作用与其浓度呈正相关的。柚皮苷给药量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的小白鼠进入睡眠时间较短且行动比较缓慢, 具有较好的镇静和安眠作用。

采用度尾文旦柚柚皮作为原材料, 价格低廉, 且提取柚皮苷安全性高, 操作简单, 采用 HPD450 作为柚皮苷吸附的载体, 操作步骤简单, 吸附能力强, 其解吸率大, 可以得到较高的柚皮苷浓度。本实验希望为利用大孔树脂富集度尾文旦柚柚皮中柚皮苷的工业化生产提供参考。

REFERENCES

- [1] PEN S H, HUANG Y M, LIU S L, et al. Study on Liang Ping shaddock peels antioridation activity [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2006, 34(1): 3-8.
- [2] ZHAO K, CHANG C, YANG H T, et al. Experimental study of shaddock peels extract on antiasthmatic [J]. China Pharm(中国药师), 2006, 9(11): 1003-1004.
- [3] WANG X J, HE G F, ZHANG H, et al. Effect of hesperidin and aminoguanidine on kidney function and morphology in STZ-induced diabetic rats [J]. Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志), 1996, 1(12): 34-36.
- [4] WANG X J, HE G F, ZHANG H, et al. Effect of hesperidin on function and structure in peripheral nerve of STZ-induced diabetic rats [J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 1996, 12(6): 642-645.
- [5] ZHOU S L, WANG H F, DU J X. Ethanol extraction technology of naringin from grapefruit peel [J]. Transact Chin Soc Agric Eng(农业工程学报), 2006, 22(7): 184-187.
- [6] ZHOU W W, YE Y P. Separation and purification processes of total alkaloids from *Corydalis yanhusuo* with macroporous adsorption resins [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(3): 268-271.
- [7] HUI X M. A study of the big-hole resin's absorption of glycoside in semen cassiae [J]. J Ningxia Teachers Univ(宁夏师范学院学报), 2007, 28(6): 45-48.
- [8] HU Y F, HU P L, MENG J, et al. Chinese rose antioxidant research [J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 2000, 21(4): 24-26.
- [9] MIYAKE Y, YAMAMOTO K, MORIMITSU Y, et al. Isolation of C-glucosylflavone from lemon peel and antioxidative activity of flavonoid compounds in lemon fruit [J]. J Agric Food Chem, 1997, 45(12): 4619-4623.
- [10] HUANG X S, WANG J H, LU F S. Antioxidant effect of ginger [J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 1997, (4): 16-17.
- [11] XIE Z J, JIAO S R, TANG P C. Antioxidation *in vitro* of flavonoids from *Frutis Aurantii* Immatures [J]. Chem Ind Forest Prod(林产化学与工业), 2009, 29(4): 33-35.

收稿日期: 2013-12-23

Box-Behnken 效应面法优化龙葵中总生物碱的提取工艺

王桂玲, 房建强, 王克娜, 赵雪梅(泰山医学院, 山东 泰安 271016)

摘要: 目的 优选龙葵中总生物碱的提取工艺。方法 采用单因素试验结合 Box-Behnken 效应面法, 以总生物碱提取率为指标, 考察乙醇体积分数、料液比、提取时间、提取次数等因素对提取工艺的影响, 采用酸性染料比色法, 利用紫外分光光度计测定总生物碱的含量。结果 确定龙葵中总生物碱提取的最佳工艺条件: 乙醇体积分数为 63.72%, 料液比为 1:41.23, 提取时间为 54.93 min, 提取 2 次, 总生物碱提取率为 $1.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。结论 Box-Behnken 效应面法用于龙葵中总生物碱提取工艺条件的优选是可行的, 模型预测效果较好。

基金项目: 泰山医学院学校青年科学基金(2010ZRQN013)

作者简介: 王桂玲, 女, 硕士, 讲师 Tel: 15092858942 E-mail: Wgl20050711@sina.com

关键词: 龙葵; 总生物碱; 提取工艺; Box-Behnken 效应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1202-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.010

Optimization of Extraction Technology for Total Alkaloids from *Solanum Nigrum* L. By Box-Behnken Design

WANG Guiling, FANG Jianqiang, WANG Kena, ZHAO Xuemei(Taishan Medical University, Tai'an 271016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction technology for total alkaloids from *Solanum nigrum* L. by Box-Behnken design. **METHODS** Based on the results of single-factor experiment, Box-Behnken experimental design combined with response surface methodology(RSM) was employed, with the ethanol concentration(A), solid-liquid ratio(B), extraction time(C) and extraction times(D) as the independent variables. The response variable was the amount of total alkaloids. Acid dye colorimetry and UV spectrophotometer were used to detect the content of total alkaloid in *Solanum nigrum* L. **RESULTS** The optimization processing parameters was as follows: A, B, C and D levels of 63.72%, 41.23 times, 54.93 min and extract twice, respectively. The content of total alkaloid was $1.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$. **CONCLUSION** Box-Behnken experimental design is feasible, and highly predictive.

KEY WORDS: *Solanum nigrum* L.; total alkaloids; extraction process; Box-Behnken design

龙葵为茄属植物龙葵(*Solanum nigrum* L.)的全草, 别名天茄子、天泡草、苦菜、水茄、苦葵、老鸦眼睛草等, 在我国分布广泛, 资源丰富。龙葵全草均入药, 性寒, 味苦、微甘, 有小毒, 归肺、肾二经。龙葵具有清热解毒、活血、利尿、消肿等功效, 主治疮痈肿毒、皮肤湿疹、泌尿系感染、细菌性痢疾、前列腺炎等。龙葵中含有多种生物有效成分, 如: 生物碱类、皂苷、多糖等, 近年来有许多文献报道了龙葵在抗肿瘤方面的应用, 而发挥抗肿瘤作用最主要成分是龙葵中的生物碱类成分^[1-3]。目前对龙葵生物碱类成分的研究多数集中在醇或水提取物、个别单体生物碱的分离、药理作用等方面, 而对其生物碱的优化提取工艺研究很少。

中药的提取工艺优化涉及多因素、多水平, 传统的设计方法有正交或均匀设计, 但这 2 种方法确定的优选值只是所设水平的某种组合, 不会超越所选水平范围, 而且也不能为进一步实验提供明确的指向。Box-Behnken 效应面法是近年来兴起的解决多变量问题, 并能对多种因素间交互作用进行研究的一种统计方法, 它采用多元二次方程来拟合因素和效应值之间的函数关系, 通过对回归方程分析来寻求最优的工艺参数^[4-6]。Box-Behnken 效应面法具有实验精度高、模型预测性高等优点, 近年来已被广泛应用于药学领域的提取工艺优化方面。本实验采用 Box-Behnken 效应面法, 对龙葵中总生物碱的提取工艺进行优化,

确定最佳的提取工艺。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-2550 紫外可见分光光度计(日本岛津); RE-52A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); KQ-600DB 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); CT-6023 KEDIDA pH 计(深圳市柯迪达电子有限公司)。

1.2 材料和试剂

龙葵(山东菏泽泰山中药饮片有限公司), 经泰山医学院药学院中药学教研室苏延友教授鉴定为茄科茄属植物龙葵 *Solanum nigrum* L.的全草; 澳洲茄碱对照品(中国固体物研究所, 批号: LB29759, 纯度>94.5%); 溴甲酚绿(天津市大茂化学仪器供应站); 乙酸钠(天津市红岩化学试剂厂); 冰醋酸(天津市四通化工厂); 甲醇、乙醇(分析纯, 天津凯通化学试剂有限公司); 水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 龙葵中总生物碱含量的测定

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取澳洲茄碱对照品 6 mg, 甲醇溶解并定容至 25 mL 量瓶中, 制成 $0.24 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对照品溶液, 备用。

2.1.2 酸性染料的制备 精密称取 0.250 2 g 溴甲酚绿于研钵中, 加入 4 mL 的 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NaOH 溶液研磨溶解, 然后加蒸馏水稀释并定容至 500 mL 量瓶中, 摇匀, 备用。

2.1.3 缓冲溶液的制备 精密称取乙酸钠 1.0 g, 加

入 15 mL 冰醋酸, 再加蒸馏水充分溶解、稀释成 pH 值分别为 4.05, 5.04, 6.33, 6.70 的缓冲液, 备用。

2.1.4 样品溶液的制备 精密称取龙葵 5.0 g, 用 10 倍体积 55% 乙醇回流提取 1 h, 滤液回收溶剂, 甲醇溶液定容至 500 mL 量瓶中, 摇匀, 备用。

2.1.5 最大吸收波长的确定 分别吸取“2.1.1”项下澳洲茄碱对照品溶液 1 mL, “2.1.4”项下样品溶液 40 mL, 挥干溶剂, 各加入 pH 值为 4.05 缓冲液 8 mL, 超声溶解, 再分别加入溴甲酚绿溶液 2 mL, 转移至分液漏斗中, 摇匀, 分加三氯甲烷 8 mL 振摇, 萃取, 静置 24 h, 分取三氯甲烷层于 10 mL 比色管中, 以不加对照品液及样品液的三氯甲烷作空白, 紫外分光光度计在 200~600 nm 内扫描, 结果表明对照品溶液和样品溶液均在 412 nm 处有最大吸收, 因此确定 412 nm 为测定波长。

2.1.6 测试条件的选择 按“2.1.5”项下方法考察缓冲液用量(6, 8, 10, 12 mL), 溴甲酚绿用量(1, 2, 3, 4 mL)和三氯甲烷用量(6, 8, 9, 10 mL)对吸收度的影响。结果表明, 当其他条件不变时, 缓冲液 8 mL, 溴甲酚绿 2 mL, 三氯甲烷 8 mL 时, 形成的络合物吸收较大。

2.1.7 标准曲线的制备

精密吸取“2.1.1”项下澳洲茄碱的对照品溶液 0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 1.2 mL, 挥干溶剂, 各加入 pH 值为 4.05 缓冲液 8 mL, 超声溶解, 再分别加入溴甲酚绿溶液 2 mL, 转移至分液漏斗中, 摇匀, 以三氯甲烷 8 mL 振摇, 萃取, 静置 24 h, 分取三氯甲烷层于 10 mL 比色管中, 以不加对照品溶液的三氯甲烷作空白, 于 412 nm 处测定吸光度, 以吸光度(A)为纵坐标, 浓度(C)为横坐标, 得回归方程: $A=9.583C-0.1523$, $r=0.9990$, 表明在澳洲茄碱 0.018~0.036 mg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.1.8 方法学考察 按药典方法进行方法学考察。结果表明, 仪器精密度 RSD 为 0.55%($n=6$); 重复性 RSD 为 1.46%($n=6$); 样品溶液在 1 h 内基本稳定, RSD 为 1.11%; 平均加样回收率为 102.9%(RSD=2.50%)。

2.2 单因素试验

2.2.1 乙醇体积分数对总生物碱提取率影响的考察 称取龙葵 5 份, 每份 5 g, 分别用 10 倍体积的 25%, 40%, 55%, 70%, 85% 乙醇回流提取 1 h, 抽滤, 滤液挥干溶剂, 制成粗粉, 每份分别称取

粗粉 35 mg, 各加入 pH 值为 4.05 的缓冲液 8 mL, 超声溶解, 再分别加入溴甲酚绿溶液 2 mL, 转移至分液漏斗中, 摇匀, 以三氯甲烷 8 mL 振摇, 萃取, 静置 24 h, 分取三氯甲烷层于 10 mL 比色管中, 以不加样品溶液的三氯甲烷作空白, 于 412 nm 处测定吸光度, 按“2.1.7”项下标准曲线方程计算含量, 总生物碱提取率分别为 0.674, 0.708, 0.745, 0.644, 0.586 mg·g⁻¹, 可知随着乙醇体积分数的增加, 总生物碱提取率也随之增加, 当乙醇体积分数为 55% 时提取率达到最大, 此后随之下降低, 故选择乙醇体积分数为 55% 为宜。

2.2.2 料液比对总生物碱提取率影响的考察 称取龙葵 5 份, 每份 5 g, 分别用 10, 20, 30, 40, 50 倍体积的 55% 乙醇回流提取 1 h, 抽滤, 滤液挥干溶剂, 制成粗粉, 每份分别称取粗粉 35 mg, 余下操作同“2.2.1”, 总生物碱提取率分别为 0.748, 0.846, 0.912, 0.922, 0.920 mg·g⁻¹。可见随着料液比体积的增加, 总生物碱提取率也随之增加, 在 40 倍体积时呈现一个小高峰, 故料液比选择 40 倍体积。

2.2.3 提取时间对总生物碱提取率影响的考察 称取龙葵 5 份, 每份 5 g, 用 40 倍体积的 55% 乙醇分别回流提取 40, 60, 80, 100, 120 min, 抽滤, 滤液挥干溶剂, 制成粗粉, 每份分别称取粗粉 35 mg, 余下操作同“2.2.1”, 总生物碱提取率分别为 0.900, 0.920, 0.918, 0.917, 0.915 mg·g⁻¹。可见随着提取时间的延长, 总生物碱提取率也随之增加, 提取时间为 60 min 时提取率较大, 此后再延长提取时间, 提取率略微下降, 故选择提取时间 60 min。

2.2.4 提取次数对总生物碱提取率影响的考察 称取龙葵 3 份, 每份 5 g, 用 40 倍体积的 55% 乙醇回流提取 60 min, 分别提取 1, 2, 3 次, 抽滤, 滤液挥干溶剂, 制成粗粉, 每份分别称取粗粉 35 mg, 余下操作同“2.2.1”, 总生物碱提取率分别为 0.924, 1.239, 1.234 mg·g⁻¹。可见随着提取次数的增加, 总生物碱提取率也随之增加, 提取次数为 2 次时, 总生物碱提取率达到最大, 此后进入平台期, 说明总生物碱已提取完全, 故选择提取 2 次。

2.3 Box-Behnken 效应面法优选龙葵中总生物碱的提取工艺

2.3.1 设计方案及结果 根据 Design Expert 8.05b

软件中 Response Surface 中的 Box-Behnken, 结合单因素试验结果, 固定提取次数为 2 次, 选择乙醇体积分数、料液比、提取时间 3 个因素, 分别用 A、B、C 表示, 每个因素设 3 个水平, 分别用 -1、0、1 表示, 以总生物碱提取量为响应值, 因素水平见表 1, 设计方案及结果见表 2。

表 1 因素与水平表

Tab. 1 Factors and levels

水平	因 素		
	A 乙醇体积分数/%	B 料液比/倍	C 提取时间/min
-1	45	30	45
0	55	40	60
+1	65	50	75

表 2 设计方案及结果

Tab. 2 Arrangement and results

试验号	A	B	C	提取量/mg
1	45.00	50.00	60.00	3.409 2
2	45.00	40.00	75.00	3.142 1
3	55.00	50.00	45.00	5.647 0
4	45.00	40.00	45.00	3.292 3
5	55.00	40.00	60.00	6.968 0
6	55.00	50.00	75.00	3.517 8
7	65.00	30.00	60.00	5.613 6
8	65.00	40.00	75.00	7.024 7
9	55.00	40.00	60.00	6.325 6
10	55.00	30.00	45.00	5.246 2
11	45.00	30.00	60.00	3.092 0
12	65.00	50.00	60.00	5.713 8
13	55.00	30.00	75.00	5.187 8
14	65.00	40.00	45.00	7.283 6
15	55.00	40.00	60.00	6.774 2
16	55.00	40.00	60.00	6.303 8
17	55.00	40.00	60.00	6.319 9

2.3.2 模型的建立 采用 Box-Behnken 中的 ANOVA 模块对表 3 数据进行分析, 以总生物碱提取量为响应值, 对乙醇体积分数(A)、料液比(B)、提取时间(C)等因素进行多元二项式拟合, 得多元二项式拟合方程: $Y=6.54+1.59A-0.11B-0.32C-0.054AB-0.027AC-0.52BC-0.9A^2-1.18B^2-0.46C^2$, 相关系数为 0.935 5, 方差分析结果见表 3。由表 3 可知, 乙醇体积分数一次项、料液比二次项达到极显著水平($P<0.01$), 乙醇体积分数二次项达到显著水平($P<0.05$), 整体模型达到极显著水平($P<0.01$), 失拟项不显著, 说明该模型拟合性较好。

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Results of variance analysis of the total alkaloids

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P
Model	33.35	9	3.710	11.28	0.002 1($P<0.01$)
A	20.16	1	20.16	61.35	0.000 1($P<0.01$)
B	0.091	1	0.091	0.280	0.615 6
C	0.840	1	0.840	2.560	0.153 3
AB	0.012	1	0.012	0.036	0.855 2
AC	0.003	1	0.003	0.009	0.927 1
BC	1.070	1	1.070	3.260	0.113 8
A ²	3.390	1	3.390	10.32	0.014 8($P<0.05$)
B ²	5.900	1	5.900	17.95	0.003 9($P<0.01$)
C ²	0.870	1	0.870	2.650	0.147 4
残差	2.300	7	0.330		
失拟性	1.910	3	0.640	6.570	0.0503
纯误差	0.390	4	0.097		
总差	35.65	16			

2.3.3 响应面绘制及分析 采用 Design-Expert 8.05b 软件, 根据回归方程分析结果, 作出相应的响应面图和等高线图, 见图 1~5。由图 1 可知, 乙醇体积分数对总生物碱提取量影响在一定范围内呈线性增加的趋势; 由图 2 可知, 料液比对总生物碱提取量影响基本呈二次关系, 料液比 40 倍左右时提取量达到最大; 提取时间为 60 min 时, 乙醇体积分数和料液比对总生物碱提取量的影响见图 3; 料液比为 40 倍时, 乙醇体积分数和提取时间对总生物碱提取量的影响见图 4; 乙醇体积分数为 55%时, 料液比和提取时间对总生物碱提取量的影响见图 5。

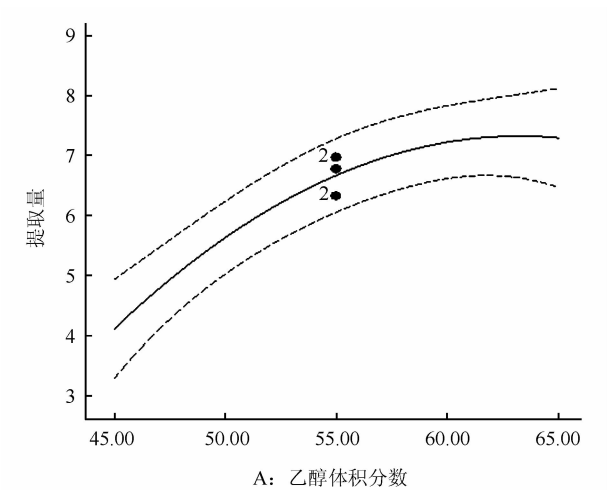


图 1 乙醇体积分数对总生物碱提取量的影响
Fig. 1 Effect of ethanol concentration on the content of total alkaloid

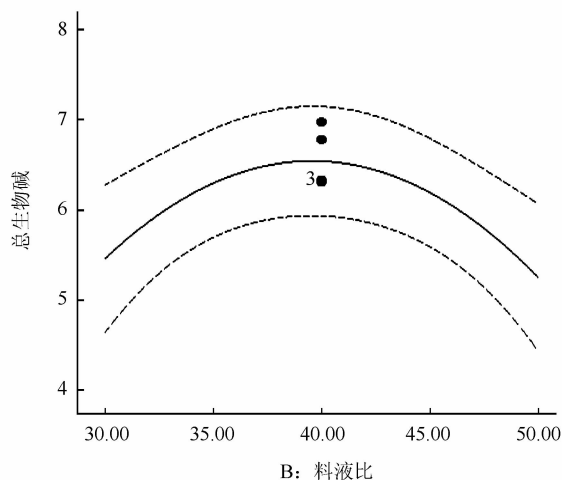


图2 料液比对总生物碱提取量的影响

Fig. 2 Effect of solid-liquid ratio on content of total alkaloid

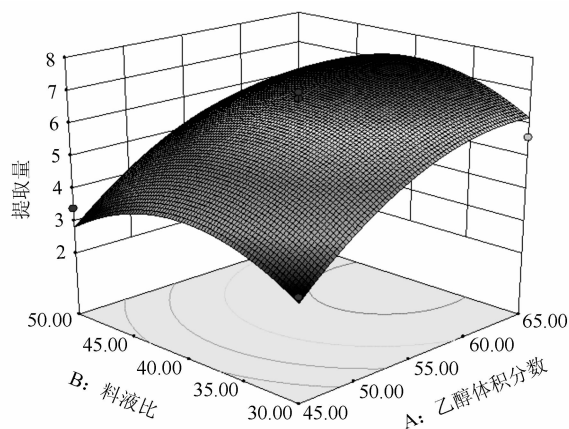


图3 乙醇体积分数和料液比对总生物碱提取量影响的响应面

Fig. 3 Predicted response surface of ethanol concentration and solid-liquid ratio on the content of total alkaloid

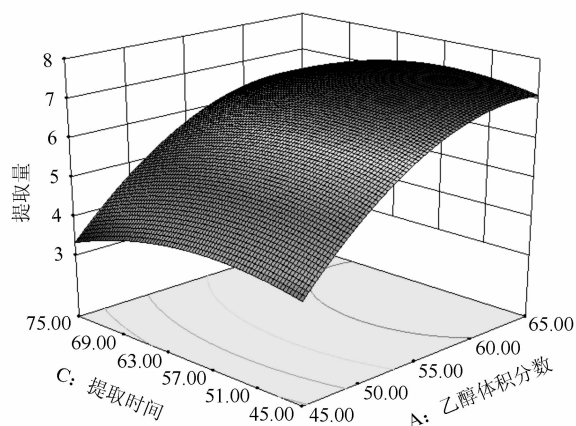


图4 乙醇体积分数和提取时间对总生物碱提取量影响的响应面

Fig. 4 Predicted response surface of ethanol concentration and extraction time on the content of total alkaloid

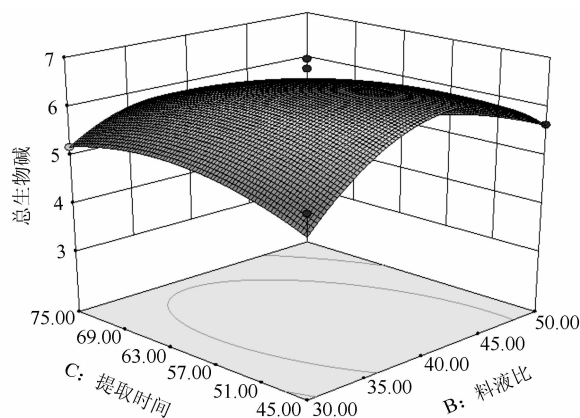


图5 料液比和提取时间对总生物碱提取量影响的响应面

Fig. 5 Predicted response surface of solid-liquid ratio and extraction time on the content of total alkaloid

2.3.4 提取工艺条件的优化及验证 结合模型分析结果及相应的响应面图和等高线图, 确定总生物碱提取的最佳工艺条件: 乙醇体积分数为 63.72%, 料液比为 1: 41.23, 提取时间为 54.93 min, 提取 2 次。在此最佳工艺条件下进行验证试验, 验证试验总生物碱平均提取率为 $1.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ($\text{RSD}=0.39\%$, $n=3$) 与模型预测值 $1.45 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 接近, 说明该模型可靠。

3 讨论

目前常用的生物碱含量测定方法有紫外分光光度法、高效液相色谱法、酸碱滴定法、酸性染料比色法等^[5]。在中药提取中对有效部位进行含量测定必不可少, 而紫外分光光度法、高效液相色谱法对一种或几种单体生物碱含量测定灵敏、准确, 对中药有效部位总生物碱的含量测定效果不理想。酸碱滴定法和酸性染料比色法可以弥补这种不足, 但酸碱滴定法测定总生物碱含量的误差较大, 酸性染料比色法是指在适当介质中, 生物碱类药物(B) 可与氢离子结合成阳离子(BH^+), 与一些酸性染料(如溴酚蓝、溴甲酚绿等)解离成的阴离子(In^-), 定量地结合成有机络合物, 即离子对(BH^+In^-)。离子对可用有机溶剂提取, 在一定波长处测定该有色离子对的吸收度, 即可计算出生物碱含量^[7-8]。因其具有灵敏度高、重复性好等特点, 近年来在总生物碱含量测定方面应用较多。因此本研究采用酸性染料比色法来测定龙葵中总生物碱的含量。

本研究在单因素试验基础上探索了 Box-Behnken 效应面法确定龙葵中总生物碱最佳提取工艺的可行性, 验证实验表明实测值与预测值接

近, 也进一步说明了 Box-Behnken 效应面法在中药提取工艺优选方面应用的可行性。Box-Behnken 效应面法用于龙葵中总生物碱提取工艺的优化简单、可行, 模型预测效果较好。

REFERENCES

- [1] LIU S W, DING J H, LIU L H, et al. Advances in research of chemical constituents and biological activities of *Solanum nigrum* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2010, 21(4): 977-978.
- [2] ZHAO Y, LIU F, LOU H X. Studies on the chemical constituents of *Solanum nigrum* [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2010, 33(4): 555-556.
- [3] SON Y O, KIM J, LIM J C, et al. Ripe fruits of *Solanum nigrum* L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(10): 1421-1428.
- [4] ZHAN N, KANG T G, YIN H B. Optimal extraction of

- polysaccharide from *Dioscorea nipponica* by central composite design and response surface methodology [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2011, 34(1): 123-126.
- [5] YANG T, SHENG H H, LI Y, et al. Optimization of extraction process of *Andrographis paniculata* by central composite design response surface methodology [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2011, 46(3): 208-213.
- [6] CAO J, WANG F G, LIU K, et al. Study on the extraction of Dictamn Cortex with ultrasonic wave technology optimized by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 895-899.
- [7] LIU X G, LIU C Z, CHANG J H. Determination of total alkaloids by acid dye colorimetry [J]. China Pharm(中国药房), 2007, 18(11): 875-876.
- [8] FAN S J, LI W L, CUI W X. Determination of total alkaloids in Radix Toddaliae Asiaticae by acid dye colorimetry [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学学报), 2012, 26(1): 85-89.

收稿日期: 2013-10-02

利培酮纳米混悬原位凝胶的制备与释药特性研究

和素娜, 杨晖, 段冷昕, 李艳, 王建刚(河南科技大学医学院, 河南 洛阳 471003)

摘要: 目的 制备利培酮纳米混悬原位凝胶剂并考察其体外释放行为。方法 采用反溶剂沉淀法, 以粒径为指标, 药物浓度(A)、二十二碳六烯酸浓度(B)、水相与油相的比例(C)及搅拌速度(D)为因素, 采用正交设计法优化利培酮纳米混悬剂的处方及工艺; 进一步制备利培酮纳米混悬原位凝胶剂并考察其体外释药行为。结果 优化处方及工艺为: A 5 mg·mL⁻¹, B 10 mg·mL⁻¹, C 1:1, D 600 r·min⁻¹, 所制备利培酮纳米混悬剂平均粒径 176 nm, PI 0.19, Zeta 电位-22.4 mV, 利培酮为棒状结晶, 在 4℃条件下, 3 个月内稳定性较好, 且能够显著增加利培酮的体外溶出速率; 含有 20%泊洛沙姆 407 的纳米混悬凝胶剂中, 30 d 内利培酮累积释放度>90%, 符合 Higuchi 释放模型。结论 利培酮纳米混悬处方及工艺简单易行, 制剂稳定性较好, 进一步制备的原位凝胶剂具有良好的缓释效果。

关键词: 利培酮; 纳米混悬; 原位凝胶; 反溶剂沉淀法; 体外释放

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1207-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.011

Preparation and Release Study of Risperidone Nanosuspension *in Situ* Gel

HE Suna, YANG Hui, DUAN Lengxin, LI Yan, WANG Jiangang(Medical College, Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare risperidone nanosuspension *in situ* gel and investigate the release behavior of risperidone *in vitro*. **METHODS** Risperidone nanosuspension was prepared by anti-solvent precipitation method. Regarding the particle size as index, the formulation and preparation of risperidone nanosuspension was optimized by orthogonal test with the concentration of risperidone(A), the concentration of docosahexaenoic acid (B), the ratio of water phase to oil phase(C) and the roter speed(D) as factors. And the risperidone nanosuspension was characterized. Then risperidone nanosuspension *in situ* gel was prepared and the release behavior of risperidone was studied. **RESULTS** The optimized formulation was as follows: A 5 mg·mL⁻¹, B 10 mg·mL⁻¹, C 1:1, D 600 r·min⁻¹. The mean particle size of risperidone nanosuspension was 176 nm, PI 0.19,

基金项目: 国家自然科学基金(U1204826)

作者简介: 和素娜, 女, 博士, 讲师

Tel: (0379)64820862

E-mail: hesuna-2008@163.com