

·工艺研究·

姜黄素纳米混悬液的抗癌活性及细胞摄取研究

毕超, 王言才, 陈修平, 郑颖(澳门大学中华医药研究院, 中药质量研究国家重点实验室, 中国澳门 999078)

摘要: 目的 制备姜黄素纳米混悬液(CUR-NS)并进行体外抗癌活性及细胞摄取研究。方法 采用反溶剂沉淀法制备 CUR-NS。用粒度分析仪测定其粒径大小, 同时用原子力显微镜进行形态学考察。采用 MTT 法检测姜黄素原药和 CUR-NS 对肿瘤细胞 MCF-7 的增殖抑制作用。同时, 运用高效液相色谱法对药物细胞摄取进行定量研究。结果 CUR-NS 的平均粒径为 (69.65 ± 0.50) nm, 多分散系数为 0.34 ± 0.03 , zeta 电位为 (-8.67 ± 0.26) mV。原子力显微镜下观察发现, CUR-NS 中粒子基本呈球形, 粒径与粒度分析仪所测结果基本相符, 且分散性良好, 无聚合粘连。短期物理稳定性研究表明, CUR-NS 在 4℃ 下避光保存 1 个月后, 粒径大小和分布基本保持稳定。MTT 细胞毒性实验表明, 24 h 内姜黄素原药和 CUR-NS 的半数抑制浓度(IC_{50})分别为 (44.09 ± 0.93) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (36.23 ± 0.58) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, CUR-NS 对肿瘤细胞 MCF-7 增殖的抑制作用明显强于姜黄素原药。定量摄取研究发现将姜黄素制成纳米混悬液, 可在一定程度上改善其化学稳定性, 增加肿瘤细胞对药物的摄取。结论 纳米混悬技术是改善姜黄素类难溶性及化学不稳定药物的理化及生物活性的有效制剂方法。

关键词: 姜黄素; 纳米混悬液; 抗癌; 细胞摄取; 高效液相色谱法

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2013)04-0416-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.04.024

In-vitro Studies on Anticancer Activity and Cellular Uptake of Curcumin Nanosuspensions

BI Chao, WANG Yancai, CHEN Xiuping, ZHENG Ying (State Key Laboratory of Quality Research of Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China)

Abstract: Objective To develop curcumin nanosuspensions (CUR-NS), and to study the anticancer activity and cellular uptake in vitro. **Methods** CUR-NS was prepared by anti-solvent precipitation method. Characterisation of the CUR-NS was investigated by dynamic laser light scattering and atomic force microscope. Cytotoxicity was evaluated by MTT assay in MCF-7 cells. High performance liquid chromatography (HPLC) was used for quantitative cellular uptake of curcumin solution and CUR-NS. **Results** CUR-NS with PVP as the stabiliser were successfully prepared. The mean particle size, polydispersion index and zeta potential values of CUR-NS were (69.65 ± 0.50) nm, 0.34 ± 0.03 , and (-8.67 ± 0.26) mV, respectively. CUR-NS particles looked like sphere under atomic force microscope, and the particle diameter was in accordance with the results showed by grainsize analyzer, with good dispersibility while without polymerization or adhesion. A short-term stability study showed that CUR-NS were physically stable after storage at 4℃ for over one month. The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values of curcumin solution and CUR-NS were (44.09 ± 0.93) and (36.23 ± 0.58) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, indicating that CUR-NS were superior to curcumin solution in terms of *in-vitro* anticancer activity. Compared with curcumin solution, CUR-NS showed significantly higher cellular uptake. **Conclusion** CUR-NS can be used as a potential delivery formulation for curcumin with enhanced anticancer activity and cellular uptake.

Keywords: Curcumin; Nanosuspensions; Anticancer activity; Cellular uptake; HPLC

收稿日期: 2013-05-05

作者简介: 毕超, 女, 硕士研究生, 研究方向: 纳米制剂技术与应用。Email: mb05801@umac.mo。通讯作者: 郑颖, 博士, 副教授, 博士生导师, 研究方向: 中药新剂型与新技术。Email: yzheng@umac.mo。

基金项目: 澳门大学科研基金项目(MYRG095(Y1-L2)-ICMS12-ZY)。

姜黄为姜科姜黄属(*Curcuma*)多年生草本植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎,在亚洲的热带地区广为栽培,广泛用于食品添加剂及染料中^[1]。姜黄素(Curcumin)是从姜黄中提取出的一种多酚类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗抑郁等多种药理作用^[2]。其中,姜黄素抗癌谱广且毒副作用小,是一种具有良好应用前景的抗癌药^[3]。但是,研究也表明姜黄素水溶性差,极易降解及发生生物转化。它的低生物利用度和在生物体内的高清除率等严重限制了其在临床中的应用^[4]。

纳米混悬液(Nanosuspensions)是纯药物亚微米颗粒的胶状分散体系^[5]。与传统意义上的基质骨架型纳米体系不同,纳米混悬液无需载体材料,它是通过表面活性剂的电荷效应或/和立体效应的稳定作用,将纳米尺度的药物粒子分散在水中形成的稳定体系^[6]。将难溶性药物制成纳米混悬液可有效克服药物生物利用度低的问题,增加药物的稳定性和提高药效,使其更好的发挥作用^[7-8]。本研究旨在通过制备姜黄素纳米混悬液(CUR-NS),利用纳米混悬液的优势来解决姜黄素在应用中存在的问题,提高姜黄素的稳定性及在细胞中的摄取量,增强其抗癌活性。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Agilent 1200 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司; MasterFlex[®] L/S[®] 蠕动泵,美国 Thermo Fisher 公司; PC-420 磁力搅拌器,美国 Corning 公司; Amico[®] 超滤离心管(截留相对分子质量为 30 kDa),美国 Millipore 公司; Allegra[®] X-15R 离心机,美国 Beckman 公司; Zetasizer Nano ZS 粒度分析仪,英国 Malvern 公司; JEM-1400 透射电子显微镜,日本 JEOL 公司; 原子力显微镜,美国 Bruker 公司; SpectraMax M5 多功能酶标仪,美国 Molecular Devices 公司。

1.2 试剂 姜黄素原料药,台湾 Yung Zip Chemical 公司,纯度>99%;姜黄素对照品,上海中药标准化研究中心,纯度≥98%,批号:05-2016; 姜黄素对照品(内标),上海中药标准化研究中心,纯度≥98%,批号:05-2004; 聚乙烯吡咯烷酮(PVP),美国 Sigma 公司; 甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯,德国 Merck 公司; 乙醇为分析纯,天津市凯通化学试剂有限公司; 二甲基亚砜(DMSO),美国 Sigma 公司; 超纯水,美国 Millipore 公司。

人源乳腺癌 MCF-7 细胞株,美国 American Type Culture Collection 公司; DMEM 培养液,美国 Life

Technologies 公司; 胎牛血清(FBS),美国 Life Technologies 公司; 胰酶,美国 Life Technologies 公司; 青霉素链霉素双抗,美国 Life Technologies 公司; 磷酸盐缓冲液(PBS),美国 Life Technologies 公司; 四甲基偶氮唑蓝(MTT),美国 Sigma 公司; RIPA 裂解液,上海碧云天生物技术有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒,美国 ThermoFisher 公司。

2 实验方法

2.1 CUR-NS 的制备 采用反溶剂沉淀法制备 CUR-NS。称取 10 mg 姜黄素溶于 5 mL 乙醇中,构成有机相;称取 60 mg PVP 溶于 15 mL 超纯水中,构成水相。用蠕动泵以 36 mL·min⁻¹ 的速度将有机相注入在 1000 r·min⁻¹ 搅拌速度下的水相中,室温下持续搅拌 25 min。

采用超滤离心法除去 CUR-NS 中残留的乙醇^[9]。将 CUR-NS 转移至超滤离心管的过滤装置内,以 5000 g 的转速离心 60 min。由于超滤离心管的滤膜孔径远小于纳米粒的平均粒径,所以离心后纳米混悬液留在过滤装置内而有机溶剂和姜黄素溶液超滤至离心管中,之后在过滤装置中加入超纯水至原体积,得到无有机溶剂残留的 CUR-NS,4℃密封避光保存,备用。

2.2 CUR-NS 的表征

2.2.1 粒径大小、粒径分布及 zeta 电位的测定 采用粒度分析仪测定 CUR-NS 的粒径大小、多分散系数及 zeta 电位。CUR-NS 样品不经稀释直接测定。

2.2.2 原子力显微镜 用 1 mL 注射器推注一小滴 CUR-NS 样品至云母片中央,在超净台内用氮气将样品均匀吹散至云母片表面。常温下干燥 72 h 后放于原子力显微镜下进行扫描,额定扫描力常数为 20 N·m⁻¹。

2.3 细胞毒性实验 将 MCF-7 细胞以每孔 5×10³ 个细胞数接种于 96 孔培养板中,置于细胞培养箱中在 37℃、5% CO₂ 环境下孵育 24 h 待细胞贴壁。将姜黄素原药溶解于 DMSO 配制成 50 mmol·L⁻¹ 的储备液,然后用细胞培养液逐级稀释,稀释液中姜黄素的浓度依次为 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μmol·L⁻¹,其中稀释液中 DMSO 浓度均不超过 0.5%。同法将 CUR-NS 稀释成相同药物浓度的稀释液。待细胞完全贴壁后将每孔中的培养液吸出,然后分组分别加入不同浓度的姜黄素原药稀释液和 CUR-NS 稀释液,原药和制剂组每个浓度设 4 个复孔。同时设置 4 个复孔加入不含药物的细胞培养液作为空白对照组。

培养 24 h 后取出培养板, 将每孔中的培养液吸出, 加入 100 μL MTT(溶解于培养液中浓度为 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 后放入细胞培养箱中孵育。4 h 后, 将每孔中的上清液吸出, 加入 100 μL DMSO, 并将 96 孔板振摇 30 min 以完全溶解蓝紫色结晶甲瓚。最后用多功能酶标仪在 570 nm 波长处测定各孔吸光度(A)。按公式“药物孔 A 值 / 对照孔 A 值 $\times 100\%$ ”计算细胞存活率, 并根据细胞存活率计算半数抑制浓度(IC_{50})值。

2.4 细胞摄取定量研究 采用高效液相色谱法(HPLC)对姜黄素原药和 CUR-NS 的细胞内药物摄取进行定量研究。

2.4.1 给药方案 将 MCF-7 细胞以每孔 1.5×10^6 个细胞数接种于细胞培养皿中, 置于细胞培养箱中于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 5% CO_2 环境下孵育 24 h 后, 吸去原有培养液, 分别加入 $30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的姜黄素原药溶液(用 DMSO 溶解且 DMSO 含量均不超过 0.5%)或 CUR-NS, 继续培养。6 h 的 MTT 预实验显示, 当药物浓度为 $30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 原药组和制剂组的细胞存活率均为 75% 以上, 同时又考虑到加药浓度过低将不利于高效液相色谱法对细胞内药物浓度的定量, 故选取 $30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为本实验加药浓度。

2.4.2 细胞样品处理 加药后分别在孵育 10 min、30 min、1 h、3 h、6 h 后将细胞取出, 吸出培养液, 用预冷的 PBS 漂洗 3 遍。加入 100 μL RIPA 裂解液, 裂解 30 min 后, 将细胞碎片刮下, 转移至 1.5 mL 离心管中。 $15000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 10 min, 取上清转移至新的离心管中。精密量取细胞裂解液 100 μL , 加大黄素内标溶液(溶于甲醇, 浓度为 $500\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)20 μL 、甲醇 500 μL , 涡旋 30 s, 于 $15000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下再次离心 10 min, 取上清液 50 μL 进样测定。

2.4.3 细胞中姜黄素含量测定方法的建立 色谱柱: SB- C_{18} 反相色谱柱, $4.60\text{ mm} \times 250\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$, Agilent, USA; 流动相: 乙腈 : 0.1% 磷酸水 = 60 : 40(V/V); 流速: $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量: 50 μL ; 检测波长: 430 nm。标准曲线: 精密量取 $5.62\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素对照品储备液适量, 配制成质量浓度分别为 25.09, 50.17, 100.34, 200.69, 401.37, 802.74, $1605.49\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液。精密量取空白细胞裂解液 90 μL , 分别加入系列对照品溶液 10 μL 混匀, 配制成系列浓度分别为 2.51, 5.02, 10.03, 20.07, 40.14, 80.27, $160.55\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的含药细胞样品, 立即按 2.4.2 项下进行样

品处理后, 用高效液相色谱法测定, 以细胞中姜黄素浓度为横坐标(X), 测得的姜黄素与大黄素内标的峰面积之比(Y)为纵坐标作线性回归, 得直线方程为: $Y=0.06042X+0.00922$, 姜黄素在 $(2.51\sim 160.55)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度范围内线性良好($r=0.9999$)。准确度和精密度: 精密量取低、中、高 3 个质量浓度分别为 50.17, 200.69, $802.74\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液 10 μL , 加入到 90 μL 空白细胞裂解液中混匀, 立即按 2.4.2 项下进行样品处理后, 用高效液相色谱法测定, 每个浓度平行测定 6 次, 计算准确度。分别在日内测定 6 次, 连续测定 3 天(每天测 2 次), 计算日内和日间精密度。

细胞裂解液中的蛋白含量用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定。实验结果用细胞内药物质量(μg)/细胞内蛋白质质量(mg)表示。

2.5 统计学处理方法 所有实验数据均以平均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 进行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义, $P < 0.01$ 表示差异有极显著性意义。

3 实验结果

3.1 CUR-NS 的表征 CUR-NS 的平均粒径为 $(69.65 \pm 0.50)\text{ nm}$ (见图 1), 多分散系数为 0.34 ± 0.03 , zeta 电位为 $(-8.67 \pm 0.26)\text{ mV}$ 。短期物理稳定性研究表明, 其在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下避光保存 1 个月后, 平均粒径为 $(69.89 \pm 1.57)\text{ nm}$, 多分散系数为 0.26 ± 0.02 , zeta 电位为 $(-8.39 \pm 0.58)\text{ mV}$, 基本保持稳定。

在原子力显微镜下观察(见图 2), CUR-NS 中粒子基本呈球形, 粒径与粒度分析仪所测结果基本相符, 且分散性良好, 无聚合黏连。

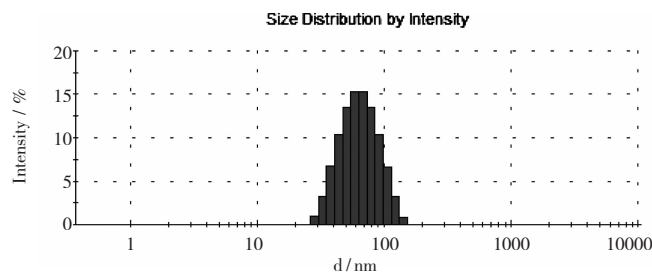
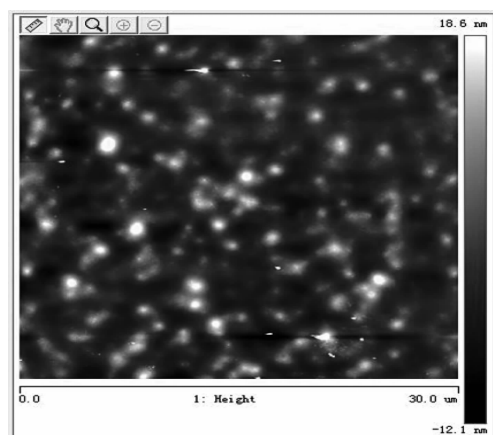


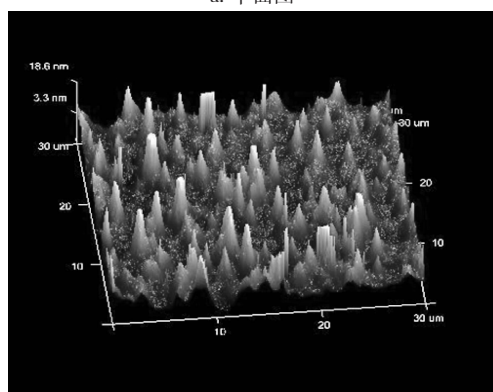
图 1 CUR-NS 的粒径分布图

Figure 1 Particle size distribution of the CUR-NS

3.2 细胞毒性实验 如图 3 所示, 24 h 内姜黄素原药和 CUR-NS 对 MCF-7 细胞的增殖均有抑制作用。同时随着剂量的增加, 细胞存活率逐渐降低, 说明原药组和制剂组对 MCF-7 细胞的增殖均呈现明显的浓



a. 平面图

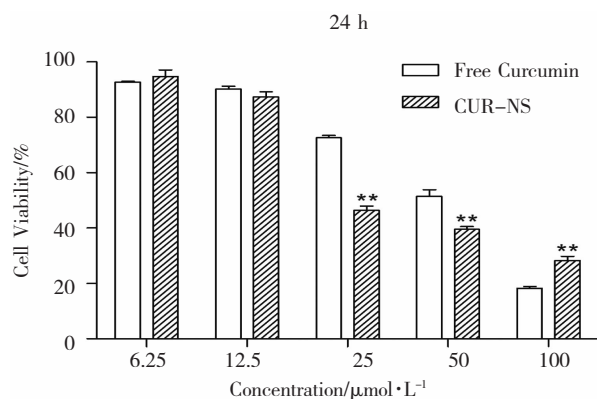


b. 3D 扫描图

图 2 CUR-NS 原子力显微镜观察

Figure 2 CUR-NS imaged using an atomic force microscope

度依赖关系。当药物浓度低于 $12.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 原药组与制剂组的细胞存活率之间差异无显著性意义; 而当药物浓度提高至 $25 \sim 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 原药组和制剂组的细胞存活率之间差异有极显著性意义 ($P < 0.01$), CUR-NS 对肿瘤细胞 MCF-7 的增殖抑制作用明显强于姜黄素原药。虽然当药物浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, CUR-NS 的毒性弱于姜黄素原药, 然而经计



注: 与姜黄素原药组比较, $**P < 0.01$; $n=4$ 。

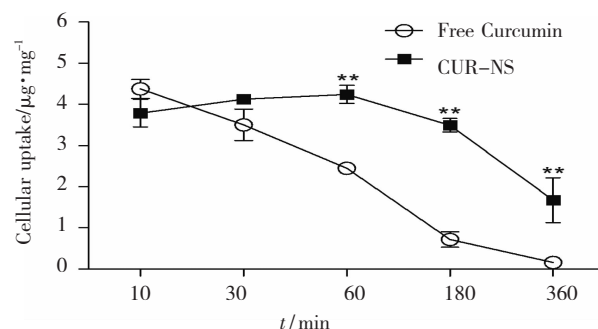
图 3 24 h 姜黄素原药和 CUR-NS 对 MCF-7 细胞增殖的影响

Figure 3 Cytotoxicity of free curcumin and CUR-NS in MCF-7 cells for 24 h

算 24 h 内姜黄素原药和 CUR-NS 的 IC_{50} 分别为 $(44.09 \pm 0.93) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(36.23 \pm 0.58) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 差异有极显著性意义 ($P < 0.01$), 说明 CUR-NS 对肿瘤细胞 MCF-7 的细胞毒性明显强于姜黄素原药。

3.3 细胞摄取定量研究 低、中、高浓度的准确度分别为 $(98.17 \pm 0.29)\%$ 、 $(99.13 \pm 0.18)\%$ 、 $(100.02 \pm 0.19)\%$; 日内 RSD 分别为 0.29% 、 0.18% 、 0.19% ; 日间 RSD 分别为 2.02% 、 0.62% 、 0.98% 。

高效液相色谱法测定姜黄素原药和 CUR-NS 的细胞内药物摄取结果如图 4 所示。姜黄素原药溶液可被肿瘤细胞 MCF-7 快速摄取, 然而随着时间的推移, 细胞摄取量显著降低。与之相反, CUR-NS 在 10 min~1 h 内, 摄取量逐步增加, 1 h 时达到最高点, 而在后一阶段 (1~6 h) MCF-7 细胞对其的摄取量虽有下降, 但趋势较缓且各时间点的摄取量均明显高于姜黄素原药溶液。由此说明, 与姜黄素原药相比, 肿瘤细胞 MCF-7 对 CUR-NS 具有更高的药物摄取量。



注: 与姜黄素原药组比较, $**P < 0.01$; $n=4$ 。

图 4 高效液相色谱法测定姜黄素原药和 CUR-NS 的细胞药物摄取量

Figure 4 Quantitative cellular uptake of free curcumin and CUR-NS measured by HPLC method

4 讨论

本试验采用反溶剂沉淀法制备 CUR-NS, 操作简便, 重现性好, 稳定性较高。考虑到沉淀法中很多情况下采用有机溶剂作助溶剂溶解药物, 而有机溶剂在药物制剂中的残留具有潜在危害性, 故采用超滤离心法有效除去制剂中残留的乙醇以消除其对实验结果的影响。

CUR-NS 制备过程中采用高分子表面活性剂 PVP 作稳定剂。由于 PVP 结构中含有五元吡咯环, 存在较大的空间位阻, 其吸附到 CUR-NS 中的粒子表面, 能够有效起到稳定分散的作用^[10]。同时, PVP 形成的吸附层使得流体力学剪切层至粒子表面的距离增大,

因此测得的 CUR-NS 的 Zeta 电位绝对值较低^[11]。

CUR-NS 在后一时段(1~6 h)细胞摄取量的降低可能是由于药物在细胞内的代谢^[12]，而姜黄素原药溶液细胞摄取量的快速下降除了来自于 MCF-7 细胞对药物的代谢，还可能受到姜黄素本身不稳定因素的影响。Wang 等^[13]将姜黄素置于含有 10 % FBS 的细胞培养液中，37 ℃下孵育 1 h 后，有不到 20 % 的姜黄素发生降解；而在孵育 8 h 后，大约 50 % 的姜黄素已被分解成香草醛、阿魏酸等降解产物。因此随着时间的推移，姜黄素原药溶液的细胞摄取量下降趋势明显。而将姜黄素制成 CUR-NS 后，药物细胞摄取量明显得到提高，由此说明纳米混悬液能增加姜黄素的稳定性和提高药效，使其更好地发挥作用。

药物对肿瘤细胞的增殖抑制率与药物的细胞摄取及其在细胞内的累积相关。与姜黄素原药相比，肿瘤细胞 MCF-7 对 CUR-NS 具有更高的药物摄取量。这可能是 CUR-NS 的细胞毒性明显强于姜黄素原药的主要原因之一。

本实验将难溶性药物姜黄素制成纳米混悬液，在一定程度上改善了其稳定性，增加了肿瘤细胞对其的摄取，从而增强了其抗癌活性。纳米混悬技术是改善包括姜黄素在内的诸多难溶性及化学不稳定药物的理化及生物活性的重要途径。

参考文献：

- [1] Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, et al. Curcumin—from molecule to biological function[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(22): 5308–32.
- [2] Hatcher H, Planalp R, Cho J, et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(11): 1631–1652.
- [3] Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively[J]. *AAPS J*, 2009, 11(3): 495–510.
- [4] Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Bioavailability of curcumin: Problems and promises [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 807–818.
- [5] Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(9): 785–796.
- [6] Müller RH, Gohla S, Keck CM. State of the art of nanocrystals—Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(1): 1–9.
- [7] Li W, Das S, Ng KY, et al. Formulation, biological and pharmacokinetic studies of sucrose ester-stabilized nanosuspensions of oleanolic Acid[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(8): 2020–2033.
- [8] Sun M, Gao Y, Pei Y, et al. Development of nanosuspension formulation for oral delivery of quercetin[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2010, 6(4): 325–332.
- [9] Gao L, Liu G, Wang X, et al. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology[J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(1–2): 231–237.
- [10] Choi J, Yoo J, Kwak H, et al. Role of polymeric stabilizers for drug nanocrystal dispersions[J]. *Curr Appl Phys*, 2005, 5(5): 472–474.
- [11] Rachmawati H, Al Shaal L, Müller RH, et al. Development of curcumin nanocrystal: physical aspects[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(1): 204–214.
- [12] Yuan H, Miao J, Du YZ, et al. Cellular uptake of solid lipid nanoparticles and cytotoxicity of encapsulated paclitaxel in A549 cancer cells[J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1–2): 137–145.
- [13] Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1997, 15(12): 1867–1876.

(编辑：修春)

正交试验优选合成缬沙坦分子印迹聚合物的实验条件

袁小红^{1,2}, 赵 怡², 廖晓琼²(1. 广东省中医药科学院, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120)

摘要：目的 优选合成缬沙坦分子印迹聚合物的实验条件。**方法** 采用正交试验法筛选缬沙坦分子印迹聚合物的合成条件，以结合率和聚合物的硬度为评价指标。**结果** 优选出制备该聚合物的最佳条件为缬沙坦：2-乙烯基吡啶 (2-VPY)=1：4，2-VPY：乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EDMA)=1：2.5，(缬沙坦+2-VPY)：偶氮二异丁腈

收稿日期：2013-02-17

作者简介：袁小红，女，研究员，研究方向：中药新剂型及新技术的研究工作。Email: mier-yuan@163.com。

基金项目：广东省教育厅项目(2012KJX0035)；广东省中医院院内研究专项(第二批)(092YTS16)。