DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.026

Box－Behnken响应面法优化当归油微囊的制备工艺及其质量评价

马庆博[1],高嘉雯[1],朱旭江[1,2],姚世霞[2],刘竞[1],于亚娟[1],石晶[1]
(1.甘肃中医药大学药学院,甘肃 兰州 730000;2.甘肃省药品检验研究院,甘肃 兰州 730070)

摘要:目的 研究当归油微囊的制备,筛选出最佳的制备工艺并对其进行质量评价。方法 以明胶和阿拉伯胶液为囊材,通过复凝聚法制备当归挥发油微囊,以包封率为考察指标,采用Box－Behnken响应面法优化制备工艺并进行验证,通过外观、显微、电镜、粒径等多方面对其进行质量评价。结果 明胶液浓度3%,阿拉伯胶液浓度1%,挥发油与囊材比例30%,复凝聚反应pH值为4.2,成囊温度40 ℃,搅拌速度为600 r·min^{-1},加入固化剂5 mL,固化30 min时包封率最高为85.62%,以最优工艺制成的微囊质量良好。结论 以最优工艺制得的当归油微囊粒径均匀,工艺稳定,包封率好,且该方法操作简便,为当归挥发油的开发和应用提供了一定的参考。

关键词:当归挥发油;微囊;复凝聚法;响应面法;制备工艺
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0147-08

Optimization of Preparation Technology of Danggui(Angelicae Sinensis Radix) Oil Microcapsules by Box－Behnken Response Surface Methodology and Quality Evaluation

MA Qingbo[1],GAO Jiawen[1],ZHU Xujiang[1,2],YAO Shixia[2],LIU jing[1],YU Yajuan[1],SHI Jing[1]
(1. College of Pharmacy,Gansu University of Chinese Medicine,Lanzhou 730000,Gansu,China;
2. Gansu Institute for Drug Control,Lanzhou 730070,Gansu,China)

Abstract:*Objective* To study the preparation of Danggui(Angelicae Sinensis Radix) oil microcapsules,screening out the best preparation process and quality evaluation. *Methods* The microcapsules of volatile oil from Danggui(Angelicae Sinensis Radix) were prepared by complex coacervation method with gelatin and gum arabic solution as the materials. Tts quality evaluation was carried out through the appearance,microscopy,electron microscopy,particle size and other aspects. *Results* When the concentration of gelatin solution was 3%,the concentration of arabic gum solution was 1%,the proportion of volatile oil to bladder material was 30%,the pH value of complex coacervation reaction was 4.2,the temperature of bladder formation was 40 ℃,the stirring speed was 600 r·min^{-1},adding curing agent(5 mL) and curing for 30 min,the encapsulation efficiency was the highest (85.62%). The microcapsules made by the optimal technology had good quality. *Conclusion* The microcapsules of Danggui(Angelicae Sinensis Radix) oil prepared by the optimal process have uniform particle size,stable process and good entrapment efficiency.

Keywords:volatile oil of Danggui(Angelicae Sinensis Radix);microcapsules;complex coacervation;response surface method;preparation process

当归是伞形科当归属多年生草本植物当归*Angelica sinensis*(*Oliv.*) Diels.的干燥根[1-2]。当归油是当归水蒸气蒸馏提取或超临界CO_2萃取得到的挥发油[3-5],具有特殊且强烈的气味,在治疗痛经、改善机体免疫系统、抗炎抗氧化以及美容等方面发挥着重要作用[6-10],在治疗皮肤真菌感染、抗炎祛痘等方面有广泛的开发前景[11-13]。但当归油中含有的藁本内酯、丁烯基苯酞、α－蒎烯和反式罗勒烯等多种活性成分[14-16],它们大多性质不稳定,在提取、储存及制剂过程中易因光、热等分解转化或散失,从而失去药理活性,影响制剂质量及临床疗效[17-18]。微囊[19-20],又称微型胶囊,由囊材和囊芯组成,被包封在微囊里面的物质称为囊芯,囊芯可以是固体或是液体等各种物质,包裹在囊芯外层的物质被称为囊材。将药物微囊化可以提高药物稳定性,掩盖药物不良气味,使液体药物固化,便于储存、运输以及开发,具有避免药物胃部刺激,可实现药物缓慢控制释放,使其有效成分的起效时间增加等优点[21-24]。

基金项目:国家自然科学基金项目(82360773);国家中药材及饮片质量控制重点实验室项目(2021GSMPA－KL08);甘肃省药品科研项目(2019GSMPA021);甘肃省科研项目(2022GSMPA0026)
作者简介:马庆博(1997－),女,河南三门峡人,硕士在读,研究方向:中药物质基础及质量控制。
通讯作者:朱旭江(1968－),女,甘肃兰州人,主任药师,硕士研究生导师,博士,研究方向:药物分析与质量标准。E-mail:gszhuxujiang@163.com。
姚世霞(1977－),女,甘肃兰州人,主任药师,硕士,研究方向:中药检验和质量控制。E-mail:yshixia2@163.com。

为提高当归挥发油的稳定性,满足研制当归油新制剂的开发需要,本实验开展了当归油微囊制备工艺研究,采用复凝聚法制备当归油微囊并运用 Box - Behnken 响应面法优化制备工艺,对制备的当归油微囊进行质量评价。本研究为当归油的开发和研制其相关新剂型提供了参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ME - 204 万分之一电子天平、MS205DU 十万分之一电子天平(瑞士梅特勒公司);FA25 高剪切分散乳化机(上海弗鲁克流体机械制造有限公司);RETcontrol - visca 磁力搅拌器(德国艾卡公司);SevenCompact S220 酸度计(美国梅特勒托利多公司);KH - 500DE9 超声波清洗机(上海超声波仪器厂);5430R 低温离心机(德国艾本德公司);LGJ - 20F 真空冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司);Waters e2695 高效液相色谱仪(美国沃特世公司);BX43F 电子显微镜(日本奥林巴斯公司);PSA1190LD 激光粒度仪(奥地利安东帕公司);JSM - 6701F 冷场发散型扫描电镜(日本电子光学公司)。

1.2 试剂与试药

当归挥发油(为超临界 CO_2 提取,兰州和盛堂制药有限公司);藁本内酯(批号:GB00835,纯度 98%,万佳标物有限公司);明胶(批号:3093949,罗赛洛明胶有限公司);阿拉伯胶(批号:C13452597,上海麦克林生化科技有限公司);当归油微囊(批号:202302111、202302112、202302113、202302121、202302122,自制);甲醇、乙腈均为色谱纯,购自美国默克公司;冰乙酸、甲醛水溶液、无水乙醇和氢氧化钠等其他试剂均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 当归挥发油微囊的制备

采用复凝聚法制备当归油微囊,称取 1.5 g 明胶,加少许纯化水浸泡,待其膨胀后加 50 mL 纯化水,于 60 ℃水浴搅拌溶解,制成浓度为 3% 的明胶溶液备用。将阿拉伯胶在 80 ℃烘箱中干燥 1 h,去除其中的氧化酶,取干燥后的 0.5 g 阿拉伯胶加 50 mL 纯化水制成浓度 1% 的溶液,然后将 0.45 g 当归油加入预热至 40 ℃的明胶溶液中,13 000 r · min^{-1}高速分散 3 min 使成乳液;将预热到相同温度的 50 mL 阿拉伯胶溶液加入其中,于 40 ℃恒温磁力搅拌均匀,搅拌转速为 600 r · min^{-1},用 10% 醋酸调节 pH 值为 4.2,继续恒温搅拌 20 min,加入两倍体积 30 ℃的纯化水,搅拌降温至室温后置冰水浴中再搅拌降至 10 ℃以下,滴加 10% NaOH 溶液调节体系 pH 值为 8 ~ 9,加入 5 mL 37% 甲醛水溶液固化 30 min,静置沉降,倾去上清液,离心,用纯化水水洗至无醛味,置冷冻干燥机中低温真空干燥,即得当归油微囊。

2.2 当归油微囊含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Eclipse XDB - C_{18}(4.6 mm × 250 mm,5 μm);柱温:30 ℃;流动相:甲醇 - 乙腈 - 水(15∶35∶50);流速:1.0 mL · min^{-1};进样量:10 μL;检测波长:327 nm。

2.2.2 对照品溶液的制备 取藁本内酯对照品适量,精密称定,加无水乙醇制成每 1 mL 含 56.889 μg 的溶液,即得对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取当归油微囊 50 mg,于 50 mL 棕色量瓶中,加入适量无水乙醇,超声处理 30 min,放冷,定容至刻度线,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.2.4 空白溶液的制备 按“2.1”项下工艺制备不含当归油的空白微囊,再按“2.2.3”项下方法制备空白溶液。

2.2.5 方法学考察 (1)专属性:取适量藁本内酯对照品溶液、供试品溶液和空白样品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图,结果在与对照品溶液相同的保留时间处,空白样品溶液未出现相应吸收峰,表明该方法无干扰、专属性好。结果见插页 XXVI 图 1。

(2)线性:分别精密吸取藁本内酯对照品溶液 1、3、5、10、15、20 μL,按“2.2.1”项下色谱条件进行测定,回归方程为 Y = 1 988.2X - 22 843 (R^2 = 0.999 9),表明蒿本内酯在 56.889 0 ~ 1 137.780 0 μg 范围内进样量与峰面积线性关系良好。

(3)精密度:精密吸取“2.2.2”项下对照品溶液,按照“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积,结果藁本内酯峰面积的 RSD 为 1.04%,表明仪器精密度良好。

(4)重复性:取样品(批号:202302111)适量,按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份供试品,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,结果藁本内酯峰面积与取样量比值的 RSD 为 1.72%,表明该方法重复性良好。

(5)稳定性:取样品(批号:202302111)适量,按“2.2.3”项下方法制备供试品,按“2.2.1”项下色谱条件在 0、4、8、12、16、24 h 进样测定,记录峰面积,结果藁本内酯峰面积的 RSD 为 0.38%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

(6)加样回收:取样品(批号:202302111),按照含量的 50%、100%、150%,精密加入各自体积的对照品溶液,置 50 mL 量瓶中,氮气吹干,加入供试品 9 份,每份约 25 mg,精密称定,按“2.2.1”项下色谱条件测定,藁本内酯的加样回收率在 96.53% ~ 103.74% 范围内,平均回收率为 98.29%,RSD 值为 2.22%,表明加样回收率良好。

2.3 包封率的测定

包封率指微囊中实际含药量占投药量的百分比(以藁本内酯计)。包封率越高,表明药物包封程度越好,质量越好。包封率(%) = (微囊中当归油质量/投药总质量) × 100%,以藁本内酯计。

2.4 单因素试验

参考文献[25 - 28],采用单因素试验以当归油微囊形态或包封率为指标,分别考察明胶液浓度、阿拉伯胶液浓度、挥发油加入量、pH、成囊温度、搅拌速度、固化剂用量、固化时间等 8 种因素。

2.4.1 明胶溶液浓度考察 按照“2.1”项下制备微囊,考察明胶溶液浓度分别为 1%、2%、3%、4%、5% 时,对当归油微囊包封率的影响。结果见表 1。

结果显示,明胶液浓度在 1% ~ 5%,包封率先升高后下降,在 2% 时最高,溶液浓度在 5% 时实验难以进行后续工作且无沉降,不形成微囊,故选择明胶溶液浓度为 1% ~ 3% 时进行后续考察。

表 1 不同明胶浓度对当归油微囊的影响 单位:%

项目	1%	2%	3%	4%	5%
得率	57.47	61.05	34.73	13.56	-
包封率	78.22	84.00	73.89	49.34	-
载药量	45.62	34.40	42.85	60.79	-

注:- 表示不成囊,无沉降。

2.4.2 阿拉伯胶溶液浓度考察 按照“2.1”项下工艺制备微囊,考察阿拉伯胶溶液浓度分别为 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%时,对微囊包封率的影响。结果见表 2。

表 2 不同阿拉伯胶浓度对微囊的影响 单位:%

项目	0.5%	1%	1.5%	2%	2.5%	3%
得率	37.15	61.05	57.92	57.96	50.67	45.17
包封率	74.28	84.00	82.05	81.18	79.73	76.22
载药量	57.08	34.40	40.99	27.99	28.68	28.23

阿拉伯胶液浓度在 0.5% ~3%,包封率先升高后下降,在 1%时最高,所以选择阿拉伯胶溶液浓度为 0.5% ~1.5%进行后续考察。

2.4.3 当归挥发油加入量考察 按照“2.1”项下工艺制备微囊,考察向 2%明胶溶液中分别加入 0.3、0.45、0.6、0.75、0.9 g 当归挥发油,即囊芯:壁材的比例分别为 20%、30%、40%、50%、60%时对微囊包封率的影响。结果见表 3。

表 3 不同挥发油加入量对微囊的影响 单位:%

项目	20%	30%	40%	50%	60%
得率	46.89	56.71	53.06	58.77	58.49
包封率	75.14	83.92	83.99	85.70	86.81
载药量	26.66	38.50	45.05	48.59	52.47

当归挥发油加入量与囊材比例为 20% ~60%时,随着当归挥发油加入量的增加,微囊包封率逐渐升高,但包封率升高的趋势逐渐平缓。且加入量过多时,沉降后的上清液为黄色,考虑可能是未包住的挥发油漂浮在其中,综合考虑选择挥发油加入量为 0.45 g 及壁材比例为 30%。

2.4.4 pH 值考察 按照“2.1”项下工艺制备微囊,明胶溶液浓度为 2%,阿拉伯胶溶液浓度为 1%,当归挥发油 0.45 g,将复凝聚反应的 pH 分别调至 3.7、4.0、4.2、4.5、4.8、5.0,其他条件不变,考察不同 pH 值对微囊包封率的影响。结果见表 4。

表 4 不同 pH 值对微囊的影响 单位:%

项目	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.0
得率		56.08	58.89	69.60	57.56	-
包封率	-	77.15	80.81	82.85	79.48	-
载药量		34.40	34.49	29.87	34.54	-

注:- 表示不成囊,无沉降。

pH 值在 3.7 ~5.0 时,包封率先升高后下降,在 pH 为 3.7 和 5.0 时不形成微囊,而在 4.0 ~4.8 对微囊的影响相对稳定,4.5 时包封率最高,故选择 pH 值 4.2 ~4.8 进行后续考察。

经单因素考察发现,成囊温度、搅拌转速、固化剂用量和固化时间对微囊包封率影响不大,综合考虑,选择成囊温度为 40 ℃,搅拌转速为 600 r · min^{-1},固化剂用量为 5 mL,固化 30 min。

2.5 微囊制备工艺方法的优化

在单因素试验的基础上,采用 Box - Behnken 响应面法,对当归油微囊的制备工艺进行优化,以明胶液浓度(A)、阿拉伯胶液浓度(B)、pH 值(C)等 3 个因素为自变量,以包封率(R)为指标,其 Box - Behnken 试验因素水平见表 5。

表 5 响应面设计因素水平

水平	因素		
	A. 明胶液浓度/(%)	B. 阿拉伯胶液浓度/(%)	C. pH
-1	1	0.5	4.2
0	2	1.0	4.5
1	3	1.5	4.8

2.5.1 Box - Behnken 实验结果与分析 按照表 6 进行试验,共 17 组试验,每组试验重复 3 次,以 3 次试验包封率平均值为指标,试验安排及结果见表 6。

表 6 试验设计及结果

序号	A	B	C	R
1	0	1	-1	75.95
2	0	-1	1	79.20
3	-1	0	1	76.90
4	1	-1	0	75.64
5	-1	1	0	85.28
6	-1	-1	0	82.32
7	1	1	0	80.63
8	0	-1	-1	75.88
9	1	0	1	66.12
10	0	0	0	86.57
11	0	1	1	79.07
12	0	0	0	80.59
13	1	0	-1	76.74
14	0	0	0	85.69
15	0	0	0	45.36
16	0	0	0	81.05
17	-1	0	-1	47.14

采用 Design Expert 8.0.6 软件,建立当归油微囊包封率(R)对 3 个因素(A、B、C)的二次多元回归模型拟合。得到二次多项回归方程为:$R = 82.65 + 5.81A - 6.15B - 6.85C + 8.27AB + 1.06AC - 11.16BC - 4.62A^2 - 8.25B^2 - 2.74C^2$。回归方程使用的模型 $P < 0.05$,失拟项 P 值为 0.097 9 > 0.05,模型相关系数 $r^2 = 0.950\ 4$,调整决定系数 Adj - r^2 = 0.886 5,表明该模型可信度较好,无失拟因素存在与实际值能较好地拟合且该模型能解释 95.04% 响应值的变化。运用此模型对当归油微囊制备工艺进行预测和分析。结果见表 7。

由表 7 可知,其中 A、B、C、AB、BC、B^2 因素对综合评分的线性效应有极显著影响($P < 0.01$),通过比较 F 值的大小可知,各因素对当归油微囊包封率影响的大小顺序为:pH(C) > 阿拉伯胶液浓度(B) > 明胶液浓度(A)。

2.5.2 响应面分析及最佳条件预测 根据拟合方程,采用 Design - Expert 软件,优化预测当归油微囊制备工艺的最佳条件,绘制明胶液浓度、阿拉伯胶液浓度和 pH 等因素之间的 3D 响应面图。响应面图可直观地反映交互作用对预测值的影响。等高线越陡峭,弯曲程度越大,则交互作用对其包封率的影响越大,反映在三维立体图上为曲面越陡峭,具体见插页 XXⅦ图 2。从插页 XXⅦ图 2 可知,AB 和 BC 响应面 3D 图的曲面较陡

峭,表明阿拉伯胶液浓度与明胶液浓度和 pH 之间的交互作用较明显,对包封率影响较为显著;AC 响应面 3D 图的曲面较平缓,表明明胶液浓度与 pH 交互作用对包封率的影响较小,与方差分析结果一致。得到最优制备工艺参数:明胶液浓度为 3%,阿拉伯胶液浓度 > 1%,pH 为 4.2,其包封率预测值为 86.87%。

表 7 回归模型的方差分析

方差来源	SS	f	MS	*F* 值	*P* 值
模型	2 168.61	9	240.96	14.89	0.000 9
A	269.70	1	269.70	16.67	0.004 7
B	302.83	1	302.83	18.71	0.003 5
C	374.97	1	374.97	23.17	0.001 9
AB	273.57	1	273.57	16.90	0.004 5
AC	4.52	1	4.52	0.28	0.613 7
BC	498.18	1	498.18	30.78	0.000 9
A^2	89.98	1	89.98	5.56	0.050 5
B^2	286.25	1	286.25	17.69	0.004 0
C^2	31.67	1	31.67	1.96	0.204 5
残差	113.28	7	16.18		
失拟相	86.24	3	28.75	4.25	0.097 9
纯误差	27.04	4	6.76		
总和	2 281.89	16			

注:$P < 0.05$ 为显著,$P < 0.01$ 为极显著。

2.6 优化工艺验证实验

按所得最优制备工艺条件制备 5 批当归油微囊,测定其包封率,结果平均包封率为 85.62%,与预测值 86.87% 相比,RSD 为 1.02%。结果见表 8。说明采用 Box - Behnken 响应面法所建立的数学模型具有较好的预测性,优化得到的当归油微囊的制备工艺条件准确可靠。

表 8 最佳提取工艺验证试验结果 单位:%

样品	微囊包封率	平均包封率
202302111	84.68	
202302112	83.90	
202302113	85.74	85.62
202302121	85.48	
202302122	88.30	

2.7 当归油微囊的质量评价

2.7.1 外观性状 冷冻干燥后的微囊外观形态见插页 XXVI 图 3,当归油微囊样品呈细腻均一的浅黄色粉末。

2.7.2 光学显微图 分别取当归油微囊溶液和空白微囊溶液于载玻片上,通过显微镜观察可见微囊呈圆球形,圆整度好,数量多,外圈为明胶与阿拉伯胶形成的囊壁,内部油滴为当归挥发油。结果见插页 XXVI 图 4。

2.7.3 粒径分析 取一定量微囊充分分散于水中,将搅拌速度调为中等,用激光粒度仪测定其粒径大小及粒径分布情况,平行 3 次测定。结果见图 5。

结果显示,当归油微囊的粒径分布图呈正态分布。由激光粒度仪测得微囊的平均粒径为 26.237 μm,D10 = 15.932 μm,D50 = 22.776 μm,D90 = 36.872 μm,表明 10% 为微囊粒径在 15.932 μm 以内,50% 粒径小于 22.776 μm,而 90% 的微囊粒径小于 36.872 μm。符合《中华人民共和国药典》对微囊的要求。

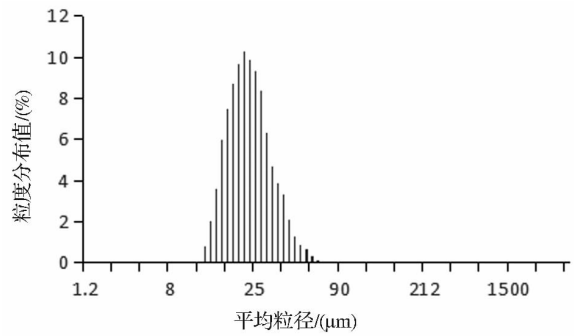


图 5 当归油微囊的粒径分布

2.7.4 扫描电镜分析(SEM) 取少量当归油微囊喷金处理后,用扫描电子显微镜观察微囊的表面形态,加速电压为 20 kV。结果显示,当归油微囊圆整饱满,无粘连,粒径大小接近。囊壁表面较光滑,基本无裂缝和孔洞,放大倍数为 5000 时能观察到有少量壁材黏附结块。当归油微囊扫描电镜见插页 XXVII 图 6。

本实验最终测得的当归油微囊平均粒径为 26.237 μm,属于微囊。通过外观性状、光学显微镜观察、粒径分析以及 SEM 观察分析表明,制备的当归油微囊质量良好。

3 讨论与小结

3.1 当归油含量测定

当归挥发油的主要成分为藁本内酯、正丁烯基苯酞、反式罗勒烯、α - 蒎烯等,其中藁本内酯含量高达 80% 以上[29],是当归油中的主要有效成分,故制备的当归油微囊以藁本内酯作为主要评价指标[30],建立当归油微囊含量测定方法。建立的含量测定方法准确可行。除此本实验比较了无水乙醇、二氯甲烷和乙腈等不同的提取溶剂;分别选用超声法、直接溶解法以及研磨法 3 种方式作为供试品溶液制备方法;不同提取时间以及不同取样量,在相同色谱条件下测定微囊中藁本内酯的含量。结果显示,无水乙醇作为提取溶剂,超声法操作更加简便且结果优于直接溶解法,超声 30 min 能够提取完全且节约时间成本,不同取样量对结果影响不大,考察定为 50 mg。

3.2 当归油微囊的制备

当归油微囊的壁材浓度对其成囊性有一定的影响,在实验过程中发现,当归油微囊的壁材浓度过低时,此时当归挥发油的占比较大,囊材对当归油的包埋效果不佳,且固化后的微囊粉末易粘连,稳定性差。但当归油微囊壁材浓度过大时,制备的微囊粒径过大,表面不圆滑,包封率和载药量反而会下降,孔欣欣[31]和殷汉玲等[32]在制备叶酸微胶囊和角鲨烯微胶囊制备工艺采用的壁材浓度均为 2%。在此基础上,本试验考察了阿拉伯胶溶液的浓度对微囊包封率的影响,结果表明当浓度在 0.5% ~1.5% 时,包封率最高,减少了壁材的浪费,降低了工艺成本。当然制备微囊采用的壁材浓度与囊芯和制备方法中的其他条件也有很大的关系。

pH 值在复凝聚法制备当归油微囊过程中影响显著,研究发现,在使用明胶和阿拉伯胶为囊材,在 pH 为 4 左右时,成囊效果较好,这可能是由于 pH 低于 4.5 时,可保证此条件下阿拉伯胶带负电荷,明胶带正电荷,有利于复凝聚反应的进行[33-34]。因此,本试验考察的 pH 值范围也在 4.5 左右(pH

3.6～5.0),与研究结果一致。

3.3 当归油微囊质量评价

用显微镜观察微囊的形态、粒径,并以微囊包封率为指标对微囊进行质量评价,《中华人民共和国药典》2020 年版第四部通则 9014 规定。粒径在 1～250 μm 的称为微囊,本实验最终测得的当归油微囊平均粒径为 26.237 μm,属于微囊,符合规定。制备的当归油微囊外观呈均一、细腻的浅黄色粉末,粒径大小均匀且分布集中,同时可以看出当归油很好地包裹在囊材中。

本实验以得到的最优条件明胶浓度 3%,阿拉伯胶液浓度 1%,挥发油与囊材比例 30%,复凝聚反应 pH 4.2,制备的当归油微囊,既提高了当归挥发油的稳定性又能使强烈气味被掩盖。微囊化技术使当归油固体化,可作为制剂中间体,且其质量良好,操作简单适合工业化生产。本研究为当归油微囊的制备提供了参考,为进一步将当归油开发为片剂、胶囊剂、颗粒剂、贴剂以及注射剂等其他剂型奠定了基础。

参考文献

[1] 冯慧敏, 李玥, 罗旭东, 等. 当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 159－166.

[2] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(58): 127, 153.

[3] 孙玉虹, 郑明善, 金瑛. 当归挥发油的药理作用及提取工艺研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(6): 451－453.

[4] 李冬华, 马潇, 宋平顺, 等. 三种方法提取当归挥发性成分的气相色谱－质谱联用分析[J]. 西部中医药, 2013, 26(8): 15－18.

[5] 王圣鑫, 沈晓, 孟英姣, 等. HS－SPME－GC－MS 联用对当归各药用部位挥发油成分的分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 433－438.

[6] LI J, HUA Y L, JI P, et al. Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model[J]. Pharm Biol, 2016, 54(9): 1881－1890.

[7] LI S Y, YU Y, LI S P. Identification of antioxidants in essential oil of radix Angelicae sinensis using HPLC coupled with DAD－MS and ABTS－based assay[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(9): 3358－3362.

[8] YEH J C, CINDROVA－DAVIES T, BELLERI M, et al. The natural compound n－butylidenephthalide derived from the volatile oil of *Radix Angelica sinensis* inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. Angiogenesis, 2011, 14(2): 187－197.

[9] SOWNDHARARAJAN K, DEEPA P, KIM M, et al. A review of the composition of the essential oils and biological activities of *Angelica* species[J]. Sci Pharm, 2017, 85(3): 33.

[10] 吴国泰, 王瑞琼, 杜丽东, 等. 当归挥发油药理作用研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(4): 87－92.

[11] 王志旺, 魏舒畅, 冯祥瑞, 等. 不同提取工艺所得当归精油镇痛抗炎作用的对比研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 87－89.

[12] CAVALEIRO C, SALGUEIRO L, GONÇALVES M J, et al. Antifungal activity of the essential oil of *Angelica* major against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species[J]. J Nat Med, 2015, 69(2): 241－248.

[13] 王玥, 于海园, 施雁勤, 等. 当归净油抗衰老及抗炎祛痘功效的体外实验研究[J]. 日用化学工业, 2017, 47(2): 87－89, 103.

[14] WU Z W, UCHI H, MORINO－KOGA S, et al. Z－Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene－induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS－dependent Nrf2 activation[J]. Exp Dermatol, 2014, 23(4): 260－265.

[15] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111－114.

[16] 朱欢, 刘露丝, 熊亮, 等. 当归油化学成分及其神经保护作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(9): 1477－1483.

[17] 吴意,万娜,刘阳,等.中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略[J].中草药,2022,53(21):6900－6908.

[18] 汤友军, 鲁晓翔. 植物精油稳定性的改善及其在食品中应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(7): 353－357.

[19] 邱金双, 李陈雪, 牟景龙, 等. 中药微囊制剂研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(8): 129－132.

[20] 许良葵. 中药微囊制剂制备及应用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(10): 55－56.

[21] 窦晨,赵声兰,丁雄,等.Box－Behnken 响应面法优化葡萄籽原花青素柔质体的制备工艺[J].西北药学杂志,2022,37(3):1－7.

[22] 曹莹莹, 包小康, 赵楠, 等. 复凝聚法制备芥末油微胶囊工艺优化及其理化特性分析[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(13): 154－160.

[23] 张荷兰,李洪文,陆鸿奎,等.复凝聚法制备野坝子挥发油微型胶囊的工艺研究[J].中医药导报,2020,26(3):5－8.

[24] 范贤哲, 何福林, 刘小文, 等. 生姜油微囊的制备及其质量评价[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2920－2925.

[25] 廖霞,杨小兰,李瑶,等.响应面试验优化复凝聚法制备槲皮素微胶囊工艺及其理化性质[J].食品科学,2016,37(22):20－27.

[26] 孙志伟, 周学刚, 崔明宇, 等. 蓬子菜总黄酮微囊的制备及体外评价[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 626－628.

[27] 赖文生,刘艳玲,匡艳辉,等.桂枝、当归挥发油微囊处方优化及体内药动学研究[J].中国现代应用药学,2023,40(16):2251－2259.

[28] 安欣欣, 周洪雷. Box－Behnken 响应面优化莱菔子总碱渗透泵片的制备工艺[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 171－175.

[29] 周围, 雷春妮, 张雅珩. MassworksTM 与气相色谱－质谱联用分析当归挥发油成分[J]. 食品工业科技, 2014, 35(22): 69－72.

[30] 仝文科, 杜红娜, 朱明月, 等. 天然植物当归中藁本内酯含量测定方法的建立[J]. 北方牧业, 2022(16): 22－23, 25.

[31] 孔欣欣, 梅胜辉, 张杰, 等. 响应面法优化叶酸微胶囊制备工艺及其初步应用研究[J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(1): 214－223.

[32] 殷汉玲. 复凝聚法制备角鲨烯微胶囊及其性质研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2018.

[33] 王小宁, 张存劳, 罗国平, 等. 山核桃油微囊的制备及稳定性研究[J]. 食品工业科技, 2017, 38(5): 214－218.

[34] 陈巍元, 姜宏宇, 张华. 复凝聚法制备紫苏油微胶囊[J]. 食品工业, 2022, 43(1): 48－52.

Box – Behnken 响应面法优化当归油微囊的制备工艺及其质量评价

(正文见 147 – 151 页)

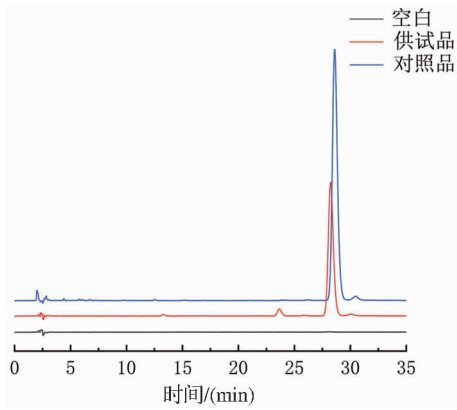
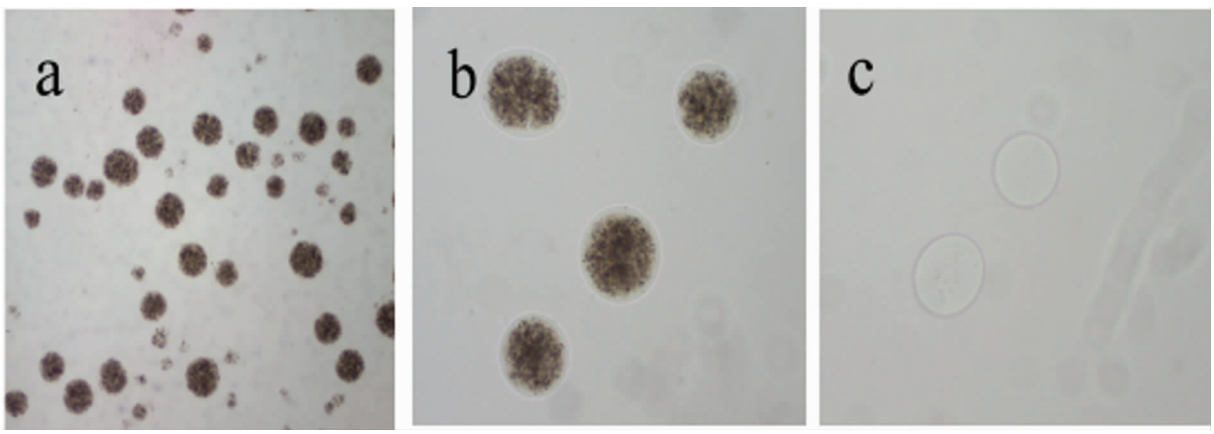


图 1 藁本内酯专属性色谱图



图 3 当归油微囊(左)和空白微囊(右)外观



注:a. 当归油微囊(×20) ; b. 当归油微囊(×40) ; c. 空白微囊(×40)。

图 4 微囊显微图

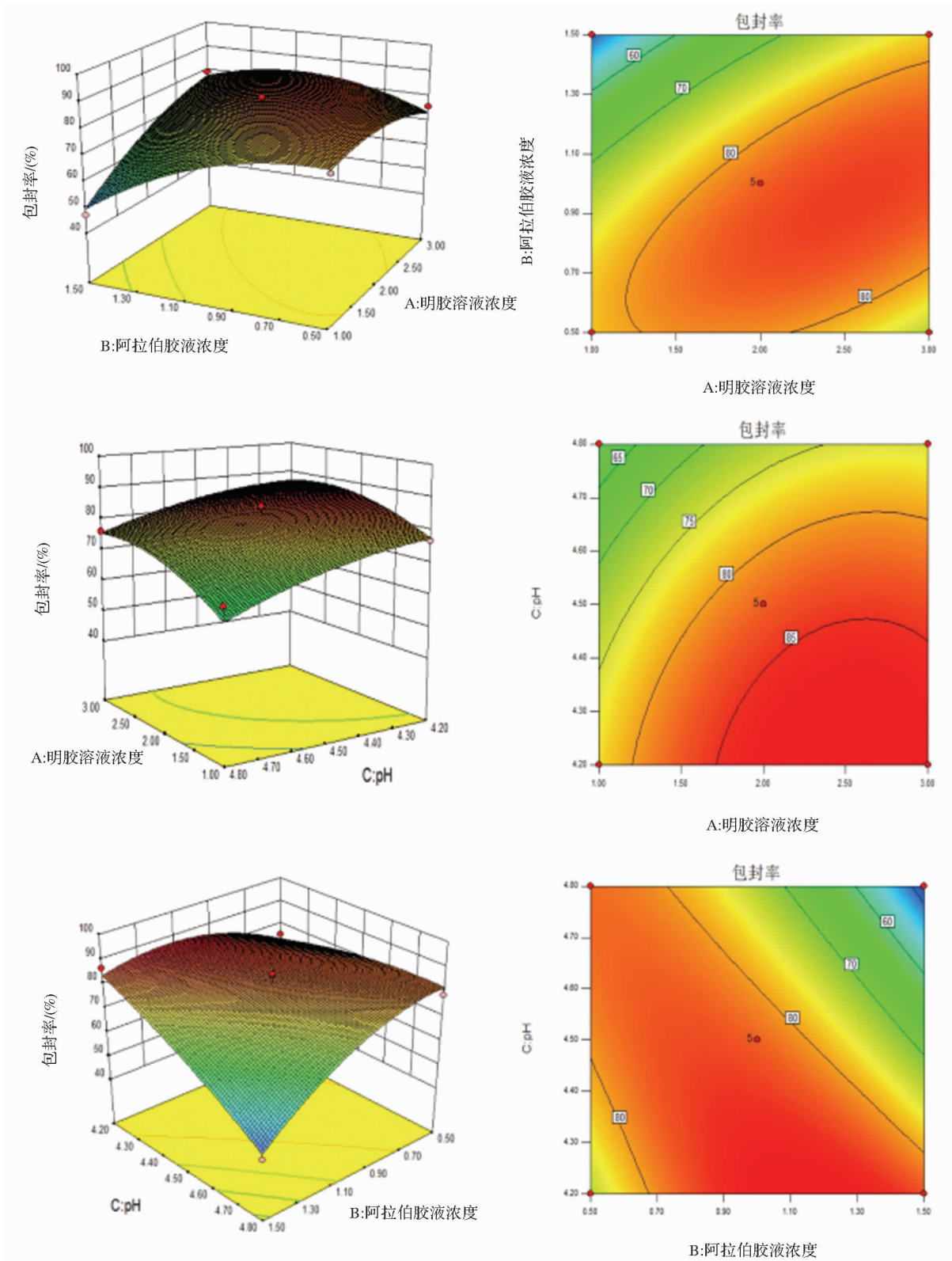


图 2 各因素交互作用对当归油微囊包封率影响的响应面图与等高线图

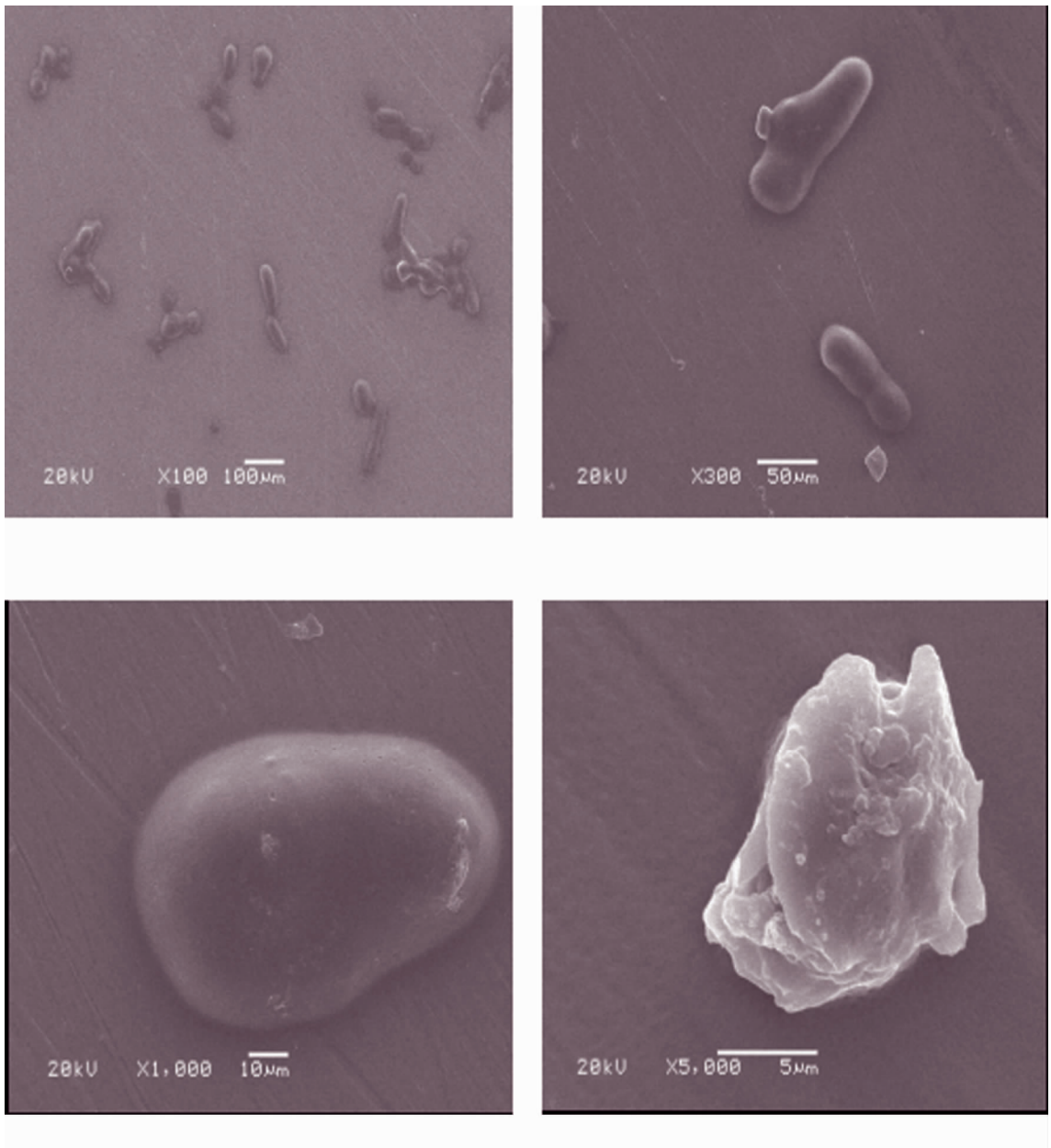


图6 当归油微囊在不同放大倍数下的扫描电镜图