

用5 BV 70%甲醇水溶液洗脱,再依次用10 BV 80%甲醇水溶液,10 BV 95%甲醇水溶液洗脱,80%、95%甲醇水洗脱液浓缩,干燥,称重。HPLC法测定阿朴啡类生物碱,结果见表2。

表2 阿朴啡类各种生物碱的洗脱结果

Table 2 Optimal elution results of various alkaloids belonging to aporphine

提取物	质量/g	O-降荷叶碱/%	N-降荷叶碱/%	荷叶碱/%
荷叶提取物	10.01	0.83	4.13	7.49
80%甲醇洗脱物浓缩后固体	0.71	7.61	44.01	23.67
95%甲醇洗脱物浓缩后固体	0.76	1.09	6.12	68.52

References:

- [1] Ch P (中国药典) [S]. Vol 1. 2005.
- [2] Duggan A W, Lodge D, Bixcoe T J, et al. Effect of nuciferine on the chemical excitation of Renshaw cells in the rat [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1973, 204 (1): 147-149.
- [3] Miski M, Shen X, Cooper R, et al. Aporphine alkaloids, CD45 protine tyrosine phosphatase inhibitors from *Rollinia ulai* [J]. *Bioorganic Med Chem Lett*, 1995, 5 (14): 1519-1522.
- [4] Tu C C, Li X Y, Yang J P, et al. Experiment research of the total alkaloids from *Nelumbo nuciferine* leaves effect on lowering hyperlipemia in fatty mice [J]. *J Jiangxi Coll Tradit Chin Med* (江西中医学院学报), 2001, 13 (3): 120-121.

喷雾干燥技术制备麦冬皂苷肠溶微球的处方设计研究

沈 岚, 冯 怡, 徐德生, 林 晓

(上海中医药大学 药剂教研室, 上海 201203)

摘 要:目的 探索喷雾干燥技术制备麦冬皂苷肠溶微球的处方因素对微球成型性的影响。方法 单因素考察肠溶囊材型号、用量、增塑剂种类、抗黏剂类型与用量,采用正交设计对肠溶微球处方进行优选。结果 国产丙烯酸树脂 I 和微粉硅胶均能满足制剂需要;最佳处方为药物与囊材比例 1:4,蓖麻油用量 1%,微粉硅胶用量 1.5%。结论 麦冬皂苷肠溶微球质量符合预期要求;国产此类药用辅料有望成为肠溶微球生产的主要原料;处方设计研究为采用喷雾干燥技术实现中药微囊化提供可靠的依据。

关键词:麦冬皂苷肠溶微球;处方设计;喷雾干燥技术

中图分类号:R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)03-0358-04

Prescription design of *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere by spray drying technique

SHEN Lan, FENG Yi, XU De-sheng, LIN Xiao

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: **Objective** To explore the prescription factor on *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere by spray drying technique. **Methods** Observing the type and content of enteric coating material, the type of plasticizer, the type and dosage of antistickiness material by single factor. Optimizing the prescription by orthogonal test design. **Results** Both Eudragit II and micronization silica gel made in China could meet the need of the preparation. The best prescription included the proportion between drug and enteric coating material (1:4), the dosage of castor oil (1%), and the dosage of micronization silica gel (1.5%). **Conclusion** *O. japonicus* saponin enteric microsphere accorded with the expecting demand. The kind of medical subsidiary material made in China will be the main raw material in producing the enteric microsphere. The study of prescription design will provide the basis for realizing microencapsulation in Chinese materia medica.

Key words: *Ophiopogon japonicus* saponin enteric microsphere; prescription design; spray drying technique

喷雾干燥技术是较易实现工业化生产的微囊化手段之一,其影响制剂成型及药物吸收的主要因素包括处方组成、药物粒径、药物与囊材比、加料速度、

囊材种类等,其中尤以处方组成最为关键。

前期药效研究结果证实,麦冬总皂苷能显著对抗异丙肾上腺素引起的心肌缺血,成为麦冬抗心肌

缺血的有效部位,但病理切片也显示其口服易产生强烈的胃黏膜刺激性,影响患者的顺应性,宜采用肠溶手段加以改善。本研究通过建立全面的综合质量评价体系,采用单因素考察肠溶囊材型号与浓度、增塑剂种类、抗黏剂类型与用量,采用正交设计对肠溶微球处方进行优选,以期探索处方因素对肠溶微球成型性的影响,为采用喷雾干燥技术实现中药微囊化提供可靠的依据。

1 材料、仪器与试剂

薯蓣皂苷元对照品(Sigma 公司);麦冬总皂苷(质量分数为 73%,自制);辅料:Eudragit L-100、S-100、RL、RS(药用级,德国 Rohm 公司);微粉硅胶(药用级,德国微凯公司);丙烯酸树脂 I、微粉硅胶(药用级,上海医药工业研究院);甘油(药用级);蓖麻油(AR 级);邻苯二甲酸二甲酯、硬脂酸、滑石粉(CP 级,中国医药集团上海化学试剂公司)。

小型高速离心喷雾试验机(浙江尔乐干燥设备厂);80—1 离心沉降机(上海手术器械厂);HP8453 紫外-可见光谱仪(美国安捷伦科技公司);RCZ—6C 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂);TG328A 电光分析天平、TG332A 型微量天平(上海天平仪器厂)。

无水乙醇、浓盐酸(AR 级,上海振兴化工厂);高氯酸(AR 级,金鹿化工有限公司);甲醇(色谱纯,中国医药集团上海化学试剂公司)。

2 方法与结果

2.1 麦冬总皂苷比色法的建立^[1]

2.1.1 标准曲线的制备:精密称取薯蓣皂苷元对照品 5.00 mg,以甲醇溶解并定容至 5 mL 量瓶中,分别吸取 25、50、100、150、200、300、400 μL 于具塞试管中,其余步骤按 2.1.2 项下操作,于 405 nm 处测定吸光度值。以吸光度 A 为横坐标,质量浓度 C 为纵坐标作标准曲线,得标准曲线回归方程为 $C = 0.027\ 959\ A - 0.001\ 997\ 3$, $r = 0.999\ 0$,线性范围为 0.002 5~0.040 0 mg/mL。

2.1.2 微球中麦冬总皂苷的测定:精密称取微球 0.1 g,用少量蒸馏水洗涤数次后 70 $^{\circ}\text{C}$ 烘干,用无水乙醇定容于 5 mL 量瓶中。精密吸取上清液 100 μL ,置具塞试管中,挥去溶剂,精密加入 10 mL 高氯酸,涡旋混匀 1 min,于 70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热反应 15 min,立即于冰水浴中终止反应。于 405 nm 处测定吸光度值,计算微球中总皂苷的质量分数(以薯蓣皂苷元计)。

2.2 评价指标的制定

2.2.1 外观形态:采用电子扫描(SEA)观察微球的外观特征,并量取粒径范围。方法为视野中取微球数目不少于 500 粒为一样本,以一定范围内的微球数目除以总数得其频率,以频率对相应粒径作直方图。微球以圆球形,无黏连,粒径在 10~30 μm 为佳。

2.2.2 收率:指喷雾干燥制得的微球占投料量的质量百分比。收率越高,表明工艺损耗越少,质量越好。

2.2.3 包封率:指微球中实际含药量占载药量的百分比。包封率越高,表明药物包封程度越好,质量越好。

2.2.4 载药量:指每克微球中的含药量。载药量越高,实际服用剂量越小,质量越好。

2.2.5 释放度试验:采用酸中释放度试验。按《中国药典》肠溶制剂酸中释放度规定释放度应小于 10%。

2.2.6 综合评分法:SEA 外观形态:微球以圆球状居多,球体表面光滑,粉末疏松,颗粒大小均匀,10~30 μm 的粉末大于 60%者,为 5 分;微球以圆球状较多,球体表面较光滑,略有桔皮样突起,粉末疏松,颗粒大小均匀,10~30 μm 的粉末大于 40%者,为 4 分;微球以圆球状较多,略有凹球体,球体表面略显粗糙,颗粒大小不很均匀,10~30 μm 的粉末大于 20%者,为 3 分;微球以不规则状为主,凹球体较多,球体表面粗糙,略有条状物夹杂其中者,为 2 分;微球以不规则状为主,凹球体较多,少有圆球状,球体表面粗糙,粉末间黏连严重,有较多条状物、丝状物夹杂其中者,为 1 分。

收率:收率 80%~100%者,评定为 5 分;60%~80%者,评定为 4 分;40%~60%者,评定为 3 分;20%~40%者,评定为 2 分;0~20%者,评定为 1 分。

综合评分 = 外观形态评分 + 收率评分 + 包封率评分(百分数 $\times$ 权重 0.9)

2.3 微球的制备:称取一定量的囊材,用 95%乙醇溶解并配成不同质量浓度,备用。将麦冬总皂苷溶解于囊材溶液中,总皂苷和囊材按一定比例配成待喷液,加入增塑剂适量,充分搅拌均匀,再加入抗黏剂适量,搅拌均匀,进行喷雾干燥。喷雾干燥技术参数:进风温度 90 $^{\circ}\text{C}$,加料速度 10 mL/min,雾化器转速 50 r/min。环境温度:20~25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度:40%。

2.4 不同型号囊材的考察:以 SEA 外观形态、收率、包封率等为指标,进行综合评分,考察不同型号囊材对微球成型的影响。见表 1。结果表明,国产丙烯酸树脂 I 对微球成型较 Rohm 公司的产品为好,且成本相对较低,故选国产丙烯酸树脂 I 作为囊材。

表 1 不同型号囊材的结果 ($n=3$)Table 1 Results on various types of enteric coating material ($n=3$)

处方	囊材	外观形态评分	收率/%	包封率/%	综合评分
K ₁	Rohm 公司 Eudragit L-100	4	50.72	76.87±1.10	76.18±0.99
K ₂	Rohm 公司 Eudragit S-100	3	51.93	64.59±6.19	64.13±5.56
K ₃	Rohm 公司 Eudragit RL	5	73.90	43.18±2.70	47.86±2.43
K ₄	Rohm 公司 Eudragit RS	4	65.60	73.36±3.06	74.02±2.90
I	国产丙烯酸树脂 I	4	89.54	94.77±1.53	84.29±1.38

2.5 不同种类增塑剂的考察:以 SEA 外观形态、收率、包封率为指标,进行综合评分,考察不同种类增塑剂对微球成型的影响。见表 2。结果表明,蓖麻油对微球成型较甘油、邻苯二甲酸二甲酯为好,故选用蓖麻油作为增塑剂。

表 2 不同种类增塑剂的考察结果 ($n=3$)Table 2 Results on various types of plasticizer ($n=3$)

处方	增塑剂	外观形态评分	收率/%	包封率/%	综合评分
L ₁	甘油	2	59.57	55.92±2.49	55.33±2.24
L ₂	邻苯二甲酸二甲酯	3	65.74	53.12±5.35	54.81±4.81
I	蓖麻油	4	89.54	94.77±1.53	84.29±1.38

2.6 不同种类抗黏剂的考察:以 SEA 外观形态、收率、包封率等为指标,进行综合评分,考察不同种类抗黏剂对微球成型的影响。见表 3。结果表明,国产微粉硅胶对微球成型较德国微凯公司微粉硅胶、硬脂酸、滑石粉为好,故选用国产微粉硅胶作为抗黏剂。

表 3 不同种类抗黏剂的考察 ($n=3$)Table 3 Observation on various types of antistickiness material ($n=3$)

处方	抗黏剂	外观形态评分	收率/%	包封率/%	综合评分
M ₁	德国微凯公司微粉硅胶	2	63.30	60.23±4.05	60.20±3.64
M ₂	硬脂酸	1	31.14	62.80±0.73	59.52±0.65
M ₃	滑石粉	1	14.80	74.90±0.99	69.42±0.89
I	国产微粉硅胶	4	89.54	94.77±1.53	84.29±1.38

2.7 不同比例丙烯酸树脂 II 的考察:以 SEA 外观形态、粒径、收率等为指标,考察不同比例丙烯酸树脂 II 对微球成型的影响。见表 4。结果表明,以 2% 的丙烯酸树脂 II 溶液作囊材,所得微球的形态较为规则,且收率也较高;4% 时,喷雾干燥过程中出现大量絮状物黏壁,使收率受到影响,且微球表面呈桔皮样,不光滑。因此处方中以选择 2% 的丙烯酸树脂 II 为宜。

2.8 微球处方组成的优选:以 SEA 外观形态、收率、包封率等为指标,综合评价微球的质量,以 3 因素 3 水平的正交设计来优选微球处方组成。环境温度:20~25℃,相对湿度:40%。因素分别为药物与囊材比例、蓖麻油用量(占待喷液容积的体积分数)、微粉硅胶用量(所加微粉硅胶占待喷液容积的体

积分数),因素水平见表 5。正交设计及方差分析见表 6、7。因素 A、B 有显著性差异。3 因素中对微球性质影响顺序为 A>B>C,最佳处方为 A₃B₁C₁。

表 4 不同比例丙烯酸树脂 II 的考察 ($n=3$)Table 4 Observation on different proportions of Eudragit II ($n=3$)

处方	丙烯酸树脂 II/%	蓖麻油用量/%	微粉硅胶用量/%	外观形态	粒径/ μm	收率/%
A	2	1	2	球状多,无条状物,无黏连	4~15	54.15
B	4	1	2	球状少,多凹球形及条状物	2~10	23.82 (絮状物黏壁)

表 5 因素水平

Table 5 Factors and levels

水平	因素		
	A 药物与囊材比例/(g·g ⁻¹)	B 蓖麻油用量/%	C 微粉硅胶用量/%
1	1:2	1	1.5
2	1:3	2	2
3	1:4	3	2.5

表 6 微球处方组成优化的正交实验设计

Table 6 Orthogonal test design of optimizing microsphere prescription form

处方	A	B	C	D	外观形态评分	收率/%	包封率/%	综合评分
1	1	1	1	1	3	45.30	74.04	72.64
2	1	2	2	2	5	70.36	63.22	65.90
3	1	3	3	3	3	73.42	65.98	66.38
4	2	1	2	3	4	86.09	86.55	86.90
5	2	2	3	1	2	69.74	81.83	79.65
6	2	3	1	2	2	55.09	84.32	80.89
7	3	1	3	2	4	99.03	98.71	97.84
8	3	2	1	3	3	66.06	95.53	92.98
9	3	3	2	1	4	68.85	94.49	93.04
I	204.92	257.38	246.51	245.33				
II	247.44	238.53	245.84	244.63				
III	283.86	240.31	243.87	246.26				

表 7 微球处方组成优化的方差分析

Table 7 Variance analysis of optimizing microsphere prescription form

方差来源	1	自由度	离均差平方和	F 值
A	1 040.654 5	2	520.327 2	2 334.352 6
B	72.208 5	2	36.104 2	161.974 9
C	1.255 5	2	0.627 8	2.816 5
误差	0.445 8	2	0.222 9	

$$F_{0.05}(2,2)=19.0 \quad F_{0.01}(2,2)=99.0$$

2.9 验证试验:按最佳处方,于一定喷雾工艺下制得麦冬皂苷肠溶微球 3 批,即最佳处方为药物与囊材比例 1:4,蓖麻油用量 1%,微粉硅胶用量 1.5%。进行微球电镜扫描,3 批微球大部分为圆球形,表面光滑,无黏连,粒径约在 10~30 μm ,约占总

微球数的 60%，综合评分为 5 分。外观形态见图 1，粒径分布见图 2。收率、包封率、载药量测定结果见表 8，酸中释放试验结果见图 3。

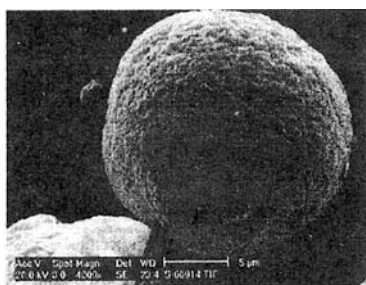


图 1 微球电镜扫描图

Fig. 1 Pattern of microsphere by SEM

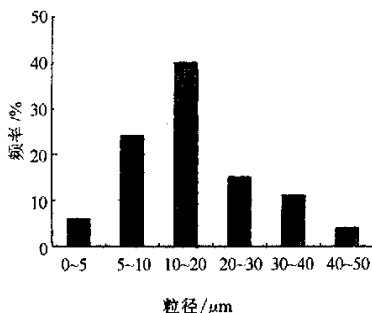


图 2 粒径分布

Fig. 2 Distribution of particle diameter

表 8 收率、包封率、载药量、酸中释放度测定结果 ($n=3$)

Table 8 Determination of yield, encapsulated ratio, loading capacity, and accumulating release ratio in acid ($n=3$)

批次	收率/%	包封率/%	载药量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	酸中释放度/%
P	100.06	97.73 $\pm$ 2.54	55.4624 $\pm$ 2.4867	6.0313 $\pm$ 0.0065
P'	97.20	92.53 $\pm$ 3.30	52.4351 $\pm$ 2.4867	7.4093 $\pm$ 0.0217
P''	95.32	93.98 $\pm$ 0.94	56.5235 $\pm$ 0.4194	6.3376 $\pm$ 0.0040

3 讨论

3.1 麦冬皂苷肠溶微球作为肠溶制剂的一种，具有定向释放的功能。微球中的麦冬总皂苷在胃中很少甚至不溶出，大大减少了对胃黏膜的刺激，降低了胃部不良反应。进入小肠后，微球囊膜由于呈 pH 依赖

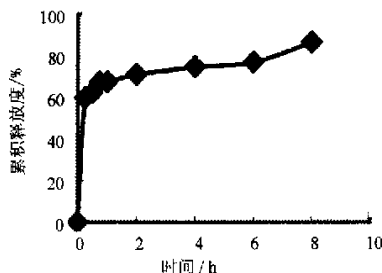


图 3 麦冬皂苷微球缓冲液中累积释放度曲线

Fig. 3 Curve of accumulating release ratio in buffer solution of *O. japonicus* saponin enteric microsphere

性，因此在 pH 6.8 环境中迅速溶解释放出药物，且分布均匀，不会造成局部浓度过高。麦冬总皂苷在肠内菌群作用下，代谢为次级苷及苷元，由于相对分子质量大大降低，极性降低，使苷元易通过肠道黏膜进入到血液循环产生药效。此外，微球还可以作为制剂中间体，进一步可制成胶囊剂、片剂、注射剂等剂型，满足不同层次的需要。

3.2 从单因素考察结果来看，国产丙烯酸树脂和微粉硅胶均能满足制剂需要，表明国产此类药用辅料有望成为肠溶微球生产的主要原料。增塑剂种类的选择考察了常用的水溶性增塑剂甘油和脂溶性增塑剂蓖麻油、邻苯二甲酸二甲酯，从综合评分结果说明，以蓖麻油最佳，增塑剂中的基团与高分子材料中的基团结合，并插入高分子之间起桥梁作用，从而增加高分子膜的韧性，使微球表面光滑平整。

3.3 从处方组成的正交试验结果来看，影响微球质量的主要因素为药物与囊材比。随着药物与囊材比增加，麦冬总皂苷在肠溶微球中的包封率将呈递增趋势。但药物与囊材比过大时，虽然包封率较高，但微球的载药量过低，使服用剂量增大，影响病人的顺应性。

Reference:

- [1] Feng Y, Shen L, Xu DS, et al. Research on the drug content and contain ratio of *Ophiopogon* saponin enteric microphase [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 26 (8): 611-613.

《中草药》投稿特别注意事项

1. 实验性论文需要单位介绍信(注明:论文内容真实,作者排名无争议,无一稿两投,无泄密)。
2. 创新性论文优先发表,新化合物免收版面费。
3. 图题、表题、图注、表注需中英文双语表示。
4. 文后参考文献译成英文。
5. 本刊不收审稿费,但刊用稿件要收取版面费。
6. 投稿时请留下联系方式(电话和 E-mail)。