

会导致没有足够的助乳化剂进一步降低界面张力,增加界面的流动性,从而很难维持乳化剂和助乳化剂共同形成的界面膜,最终可能会影响纳米乳的稳定性。由于本实验所采用的是以甘油为助乳化剂,挥发性小,故制剂的质量稳定。

References

- [1] Tai W P. The relation study progress of beberine hydrochloric and cancer [J]. *Foreign Med Sci, Cancer* (国外医学:肿瘤学分册), 2002(29)6: 423-425.
- [2] Li J H, Zhang H Y, Zhang W Q. Review of analytical procedures of composition in *Coptis chinensis* and its preparations [J]. *J Shandong Inst Light Ind; Nat Sci* (山东轻工业学院学报), 2003, 17 (4): 33-37.
- [3] Yang J Y, Yan D. Drug delivery system microemulsion [J]. *China Med Eng* (中国医学工程), 2005, 13(4): 378-382.
- [4] Yan Y Q, Gan Y, Gan L. Preparation of dexamethasone microemulsion for ocular application [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2006, 41(5): 358-361.
- [5] Wang Y, Wu W, Que L. Application of pseudo-ternary phase diagrams for oil-Tween-alcohol-water system in self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2005, 36(6): 345-348.
- [6] Xu F. Polysorbate-80 and its pharmaceutical application [J]. *Chin Pharm J*, (中国药理学杂志), 1991, 26(8): 459-462.
- [7] Wang X L, Jiang X T, Liu G L, et al. The preparation and stability of cyclosporine A microemulsion oral solution [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学杂志), 2004, 21(1): 40-43.
- [8] Li L L, Nandi I, Kim K H. Development of anethyllaurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam [J]. *Int J Pharm*, 2002, 237:77-85.

喷雾干燥法制备陈皮挥发油微囊的影响因素考察

冯 怡¹, 张 瑛, 杨 彪¹, 徐德生²

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属曙光医院 药剂科, 上海 200021)

摘要:目的 探索喷雾干燥技术对制备陈皮挥发油微囊成型性的影响。方法 以阿拉伯胶为囊材, 采用喷雾干燥法制备陈皮挥发油微囊。单因素考察进风温度、进样速度、喷雾空气流量以及排风容积。采用均匀设计对工艺参数进行优选。结果 最佳条件为囊材阿拉伯胶与药物比为 0.9, 增塑剂微粉硅胶与囊材比为 0.15, 进风温度 145℃, 进样速度 18 mL/min, 喷雾空气流量 40 L/h。制得的微囊表面较光滑, 平均包封率达 84.50%, 平均载药量为 28.32%。结论 所选用的喷雾干燥法优化条件比较合理, 能够较显著的提高挥发油微囊的稳定性。

关键词: 陈皮挥发油; 喷雾干燥; 微囊; 均匀设计

中图分类号: R283.1; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)10-1480-05

Influence factors on preparation of citrus volatile oil microcapsules by spray drying technique

FENG Yi¹, ZHANG Ying¹, YANG Yin¹, XU De-sheng²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicines, Shanghai 201203, China; 2. Department of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicines, Shanghai 200021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence factors on preparation of citrus volatile oil microcapsules by spray drying technique. **Methods** The citrus volatile oil microcapsules were prepared by spray drying technique with arabic gum as coating material. The temperature of aeration, injection speed, spray rate of flow, and exhausting volume were observed by single factor and the technical parameters were optimized by uniform design. **Results** The optimum condition including ratio of drug to coating material (0.9), plasticizer to coating material (0.15), the temperature of aeration (145℃), injection speed (18 mL/min), and spray rate of flow (40 L/h). The microcapsules prepared by optimum conditions were smooth and possessed average encapsulation efficiency in 84.50%, average drug loading in 28.32%. **Conclusion** The optimum conditions are chosen reasonably, which can increase the stability of citrus volatile oil microcapsules significantly.

Key words: citrus volatile oil; spray drying; microcapsule; uniform design

陈皮挥发油具芳香健脾、驱风下气之功效,能治 疗脾胃虚弱气滞,并能祛痰理气,主要含柠檬烯、γ-

收稿日期: 2006-12-06

作者简介: 冯 怡(1961—),女,上海市人,教授,博士生导师,从事中药制剂关键技术研究。

Tel: (021)51322493 E-mail: fyi@vip.sina.com

松油烯、 β -月桂烯、 α -松油醇等,其中柠檬烯的量可达80%以上,为陈皮挥发油的主要有效成分^[1]。在前期研究工作的基础上,本研究采用喷雾干燥法制备陈皮挥发油微囊,对进风温度、喷雾空气流量、样品进样速度等因素进行考察,目的在于寻找一种可工业化生产,并能较显著提高中药挥发油在生产及贮存中稳定性的方法。

1 仪器与试剂

B-290型气压式喷雾干燥机(瑞士Buchi公司);6890N Aglient气相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);XL30扫描电子显微镜(荷兰Philips公司)。

陈皮挥发油(江西省吉水赣旭香料油厂,含柠檬烯82.68%,批号20040709);阿拉伯胶(上海文旻生化科技有限公司,批号X120040520);微粉硅胶(德国凯威化学有限公司,批号EB54582);柠檬烯对照品(东京化成工业株式会社,GC面积归一化大于99%);萘(中国医药集团上海化学试剂公司,批号WA030909,GC标准品峰面积归一化大于99.5%)。

2 方法与结果

2.1 微囊的制备:称取阿拉伯胶9g,加水60mL溶解,加入增塑剂甘油1.35g,充分搅匀后,加入陈皮挥发油10mL,用组织匀浆机搅匀,再加入抗黏剂微粉硅胶0.1g,搅拌使分散均匀,进行喷雾干燥。

2.2 柠檬烯的GC法测定

2.2.1 溶液的配制:精密量取柠檬烯对照品50 μ L,精密称定,置5mL量瓶中,用无水乙醇定容,得到质量浓度为8.4mg/mL的柠檬烯对照品溶液。精密称取萘13.6g,置500mL量瓶中,用无水乙醇定容,得到质量浓度为27.2mg/mL的内标溶液。精密称取陈皮挥发油微囊约200mg于25mL量瓶中,加入4mL蒸馏水,浸泡1h破囊后,超声100min后静置1h,摇匀后取适量2500r/min离心10min,精密吸取上清液2mL,置5mL量瓶中,即得供试品溶液。

2.2.2 色谱条件:色谱柱:毛细管柱HP-5;5%Phenyl Methyl Siloxane Capillary (30m $\times$ 320m $\times$ 0.25 μ m);程序升温:80 $^{\circ}$ C,保持1min,以5 $^{\circ}$ C/min升温至125 $^{\circ}$ C;氢火焰离子检测器,检测器温度260 $^{\circ}$ C,进样口温度260 $^{\circ}$ C;分流进样:40:1;柱流量:1.7mL/min;进样量:1 μ L。在此色谱条件下,萘与柠檬烯、陈皮挥发油中其他组分分离良好,且无峰叠加,时间间隔为3min,并且空白液对测定无影响。

2.2.3 标准曲线的制备:精密吸取柠檬烯对照品溶液0.1、0.2、0.3、0.35、0.5、0.6、0.8、1mL,置2mL

量瓶中,精密加入内标液0.2mL,用无水乙醇定容,分别进样分析。以质量浓度为横坐标,柠檬烯与内标的峰面积比为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $Y=2.686C-0.0282$, $r=0.9998$,线性范围为0.17~1.7mg/mL。

2.2.4 测定:精密量取柠檬烯对照品50 μ L、陈皮挥发油20 μ L、空白样品液(不加陈皮挥发油的处方配比液)2mL,各置5mL量瓶中,精密加入内标液0.5mL,用无水乙醇定容;精密吸取上述溶液1 μ L,使用气相色谱仪分析。

2.3 载药量的计算:称取微囊约500mg置25mL量瓶中,加入蒸馏水4mL,浸泡1h破囊,用无水乙醇定容。超声10min后静置1h,制备供试品溶液进样测定,根据载药量=(微囊总药量/微囊总量) $\times$ 100%计算得微囊平均载药量为28.32%($n=3$)。

2.4 包封率的计算:称取微囊约500mg置10mL具塞试管中,精密加入无水乙醇2mL,摇匀,(2500r/min)10min,沉淀再精密加无水乙醇2mL,重复操作3次,洗去游离药物。沉淀精密加入蒸馏水4mL,浸泡20min破囊,制备供试品溶液,进样测定,根据包封率=(微囊中实际药物量/载药量) $\times$ 100%计算得微囊平均包封率为84.5%($n=3$)。

2.5 收率计算:分别称量按优化条件制备的3批微囊,计算其占投料量的质量比。计算公式为:收率=得到的微囊质量/投入总料量 $\times$ 100%。

2.6 影响因素的考察:喷雾干燥工艺中的进风温度、喷雾压力、进样速度等参数均会影响微囊化过程。以载药量、收率、包封率对微囊进行综合评价。

收率评分:收率 R 为80% $<R\leq 100\%$,评定为5分;60% $<R\leq 80\%$,评定为4分;40% $<R\leq 60\%$,评定为3分;20% $<R\leq 40\%$,评定为2分;0 $\leq R < 20\%$,评定为1分。

综合评分=收率(评分)+载药量(百分数 $\times$ 权重0.5)+包封率(百分数 $\times$ 权重0.4)

2.6.1 进风温度的考察:进风温度过低,导致液滴未完全干燥便粘于腔壁,使粉末收率大大降低,且极易堵塞喷嘴,造成喷雾中断。进风温度过高,会使液滴表面溶剂快速挥发,囊内外温度尚未平衡时便形成硬囊壳,包于囊内的残余溶剂进一步快速挥发使囊壳破裂^[8]。选择高、中、低3个不同进风温度进样,制得微囊,考察不同进风温度对微囊成型的影响,见表1。结果表明:进风温度影响陈皮挥发油微囊化过程。高、中、低3个不同温度进样,载药量变化不大,包封率逐渐增大,收率则是先减小后增大,因此,进

风温度需要进一步考察。

表1 进风温度的影响($n=3$)

Table 1 Effect of temperature of aeration ($n=3$)

温度/℃	载药量/%	包封率/%	收率/%	总评分
125	18.20±0.31	41.69±4.64	38.10±2.40	27.77
140	19.50±0.38	54.98±5.73	35.17±0.80	33.74
155	19.76±0.34	61.63±3.00	40.63±2.86	37.54

2.6.2 进样速度的考察:进样快慢会影响微囊在干燥室中的干燥过程。选择高、中、低3个不同进样速度进样,制得微囊,考察不同进样速度对微囊成型的影响,见表2。结果表明:进样速度影响陈皮油微囊化过程。进样速度对载药量的影响不大,但是,随进样速度的增大,包封率与收率均是先减小后增大,因此,进样速度需要进一步优化选择。

表2 进风速度的影响($n=3$)

Table 2 Effect of injection speed ($n=3$)

速度/ (mL·min ⁻¹)	载药量/%	包封率/%	收率/%	总评分
2.5	18.94±0.74	67.39±8.37	46.80±1.32	39.43
4.0	19.26±0.67	62.75±0.47	21.96±8.42	36.73
6.0	19.76±0.34	61.63±3.00	40.63±2.86	37.54

2.6.3 喷雾空气流量的考察:喷雾空气流量会影响微囊的粒径,雾化空气流量高,形成的微囊粒径小;雾化空气流量低,雾滴会变大,易造成粘壁,甚至使喷雾不能正常进行^[3]。选择高、中、低3个不同的空气流量,制得微囊,考察不同喷雾空气流量对微囊成型的影响,见表3。结果表明:喷雾空气流量影响陈皮油微囊化过程,载药量及收率均随着喷雾流量的增大而增大,而包封率却是先增大后减小,因此需要进一步的优化选择。

表3 喷雾空气流量的影响($n=3$)

Table 3 Effect of spray rate of air flow ($n=3$)

喷雾流量/ (L·h ⁻¹)	载药量/%	包封率/%	收率/%	总评分
283	16.71±2.36	44.84±10.31	17.23±5.43	27.29
439	19.76±0.34	61.63±3.00	40.63±2.86	37.54
831	21.28±0.33	54.80±4.33	43.46±4.54	35.56

2.6.4 排风容积的考察:以载药量、包封率、收率等为评价指标,选择高、中、低3个不同的排风容积,制得微囊,考察不同排风容积对微囊成型的影响,见表4。结果表明:排风容积对陈皮油微囊化过程影响不大,因此,采用排风容积为32.5 m³/h,这个条件下的载药量、包封率以及收率均比较高。

2.7 均匀设计:结合陈皮挥发油成囊因素初步考察结果,采用均匀设计法,以载药量(Y_1)、包封率(Y_2)为评价指标,设置囊材和囊芯物比例(X_1)、增塑剂占囊材的

表4 排风容积的影响($n=3$)

Table 4 Effect of exhausting volume ($n=3$)

排风容积/ (m ³ ·h ⁻¹)	载药量/%	包封率/%	收率/%	总评分
24.0	17.20±0.73	52.68±0.42	30.31±4.53	31.67
32.5	19.12±0.12	57.41±7.32	34.48±3.35	34.52
38.0	19.33±0.32	57.87±0.33	38.89±4.91	34.81

比例(X_2)、进风温度(X_3)、喷雾空气流量(X_4)、流量进样速度(X_5)为考察因素。利用DPS均匀统计软件进行5因素6水平的均匀设计表设计,见表5。

表5 均匀设计方案

Table 5 Uniform design

因子	X_1	X_2 /%	X_3 /℃	X_4	X_5
1	1:1.1	15	140	45	20
2	1:0.7	30	145	20	17
3	1:0.9	5	130	25	11
4	1:0.5	25	135	40	8
5	1:1.3	20	150	30	5
6	1:0.3	10	155	35	14

中心化偏差 $CD=0.1701$;L2偏差 $D=0.057$;修正偏差 $MD=0.2207$;对称化偏差 $SD=0.9138$;可卷偏差 $WD=0.2872$;条件数 $C=1.982$;P—优良性 $=0.0000$;A—优良性 $=0.1567$ 。

根据均匀设计方案,制备6批微囊,以载药量、包封率、收率、外观形态为指标对其进行考察,见表6。

表6 均匀化设计结果

Table 6 Result of uniform design

实验组	载药量/%	包封率/%	收率/%	外观
1	22.41	87.29	43.94	表面略粗糙,大小较均匀
2	23.15	80.73	43.15	表面略粗糙,大小较均匀
3	27.29	88.00	62.80	表面较光滑,大小均匀
4	17.77	96.24	47.26	表面略粗糙,大小较均匀
5	22.07	62.25	55.69	表面较光滑,大小均匀
6	14.13	95.85	17.19	表面粗糙,粘连严重

根据均匀设计中的回归分析,二次多项式逐步回归以及多因子及交互项逐步回归,选择拟合最好的多因子及交互项逐步回归分析,拟合公式: $Y_1=3.96+52.04 X_1-27.46 X_1^2-0.45 X_2 X_4-0.0028 X_4 X_5$, $Y_2=87.88+111.1 X_1+0.000781 X_2^2-1.07 X_1 X_3+0.55 X_1 X_4$ 。

经检验,各项偏相关系数均小于0.05,而因素对考察指标拟合的各相关系数的P值分别为0.023和0.011,也均小于0.05,说明各偏相关系数和方程均有统计学意义。

综合生产情况,选择 $X_1=0.9$ 、 $X_2=0.15$ 、 $X_3=145$ 、 $X_4=40$ 、 $X_5=18$,根据拟合公式,得到预期结果: $Y_1=23.82\%$ 、 $Y_2=84.50\%$,见表7。

表 7 优化处方的验证结果($n=3$)

Table 7 Verification of optimum conditions($n=3$)

实验编号	载药量/%	包封率/%
验证 1	26.93±4.21	86.27
验证 2	29.78±0.36	84.18
验证 3	28.26±0.70	83.05

利用离子溅射仪喷金后置于扫描电镜下观察微囊的外特征,并量取粒径范围。取视野中微囊数目不少于 300 粒的电镜扫描图为一样本,以一定范围内的微囊数目除以总数得其频率,以频率对相应粒径作直方图,见图 1,2。结果显示:微囊外观较圆整,表面较光滑;陈皮挥发油微囊粒径大多集中在 5~15 μm ,这一范围内的微囊数的占总数的 69%。

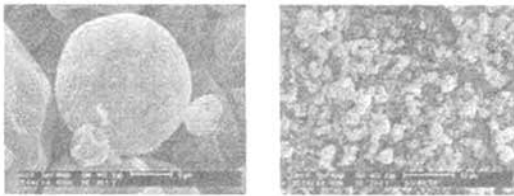


图 1 微囊电镜扫描照片

Fig. 1 Microcapsule pictures by SEM

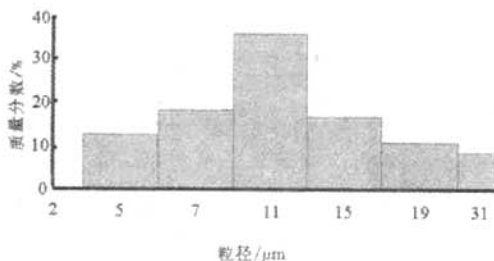


图 2 微囊粒径分布图

Fig. 2 Distribution of particle diameter

2.8 稳定性试验:将按优化条件所制得的陈皮挥发油微囊保存于温度 $-(4\pm 2)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $(50\pm 5)\%$ 的环境中,分别于 0、1、2、3 个月对其进行载药量和包封率的测定,见表 8、图 3。

表 8 微囊稳定性考察

Table 8 Stability of microcapsules

时间	载药量/%	包封率/%	时间	载药量/%	包封率/%
0	28.32	84.50	2	25.89	88.68
1	26.14	88.56	3	25.63	88.81

可知,陈皮挥发油微囊载药量在第 1 个月时变化较大,这是由于第 1 个月时,未包封入微囊的陈皮挥发油率先挥发,从而导致载药量下降较大。此外,根据包封率公式,由于此时载药量比微囊中实际包封的药量下降多,因此,包封率随载药量的降低而增大。从第 2 个月开始,载药量下降较小,包封率变化

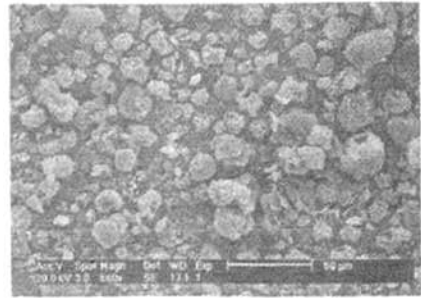


图 3 3 个月后微囊电镜扫描图

Fig. 3 Microcapsule pictures by electron microscopy scanning after three months

不明显,在 3 个月内载药量仅降低了 9.4%,说明将陈皮挥发油微囊化可以提高其稳定性。3 个月后的微囊外观较圆整,表面较光滑。微囊粒径大多集中在 4~11 μm 。这一范围内的微囊数约占总数的 61%。

3 讨论

3.1 关于挥发油包裹技术:挥发油包裹技术中目前报道的最多的是采用 β -环糊精包合技术,本课题组试以 β -环糊精包合陈皮挥发油,得到的微囊载药量仅 7.76%,同时,该法制得的包合物非常不稳定,载药量在 3 个月后减少了 26.8%,且该实验操作较繁琐,不利于扩大生产。采用喷雾干燥微囊化未使用任何有机溶剂,制备陈皮挥发油微囊时,环境相对湿度只要控制在 60% 以下,并且制作过程方便易操作,机构参数容易控制,产品重现性高;如果改进机械,可以达到一体化生产,产品用管道输送即可,因此更适用于工业化大生产。

3.2 关于包封率公式:根据 2005 版《中国药典》二部附录 XX,微囊包封率=系统中包封的药量/系统中包封与未包封的总药量 $\times 100\%$ 。在许多文献报道中^[4],微囊包封率通常采用包封率=(微囊中药物量/投药量) $\times 100\%$ 。由于在喷雾干燥过程中会产生药物吸附于微粉硅胶的现象,而此部分药物并没有真正被囊材所包封,不能算作为系统中包封的药量;此外,由于仪器规格、仪器材质、实验操作等因素,投料的陈皮挥发油会有一定量的损失,这些损失的量,并不包括在陈皮挥发油微囊系统中,因此,不能单一的使用微囊中药物量以及投药量来计算喷雾干燥过程中微囊的包封率。本课题采用包封率=(微囊中实际药物量/载药量) $\times 100\%$ 。其中微囊中实际药物的量以醇洗后微囊的量来计,醇洗步骤除去了微囊表面黏附的未包封的药物及吸附在微粉硅胶上的药物,体现了真正的包封入囊材的药物的量。载药量以经喷雾干燥后所得的微囊的量来计算,可除去制备

工艺中收率因素对包封率的影响,因此认为以此公式计算包封率更为科学可靠。

References:

- [1] Cheng Y G, Fang C S, Huang M. The research on constitutions in three kinds of *Citrus* oils produced in Shanxi[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(6): 373-374.
- [2] Arshady R. Microcapsules for food [J]. *J Microencapsul*, 1993, 10(4): 413-435.
- [3] Xue W, Yu Z F. The research on the problems about spray drying machine [J]. *Heilongjiang Med J* (黑龙江医药), 1999, 12(2): 96-97.
- [4] He W, Luo Y, Zhou J, et al. Study on preparation of vitamin E microcapsule tablets and its quality control [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2002, 22(11): 669-672.

正交试验优选猪苓多糖长循环脂质体制备工艺的研究

汪继红, 杨 瑞, 范巧娜, 王凯平, 胡明慧

(华中科技大学同济医学院药学院, 湖北 武汉 430030)

摘要:目的 研究猪苓多糖长循环脂质体的处方和制备工艺。方法 采用逆相蒸发法制备脂质体,以紫外分光光度-Sephadex 法测定脂质体中猪苓多糖的包封率和载药量,采用单因素和正交试验法优化猪苓多糖长循环脂质体的处方和制备工艺。结果 优化后的脂质体平均包封率为 98.24%,平均载药量为 27.20%。结论 脂质体制备工艺合理,紫外分光光度-Sephadex 法测定猪苓多糖长循环脂质体包封率准确性高,重现性好,简便易行。

关键词:猪苓多糖;长循环脂质体;逆相蒸发法;正交试验法;制备

中图分类号:R283.1; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1484-04

Optimizing preparation technique of *Polyporus umbellatus* polysaccharides long circulating liposomes by orthogonal test

WANG Ji-hong, YANG Rui, FAN Qiao-na, WANG Kai-ping, HU Ming-hui

(School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract; Objective To study the processing techniques for prescription and preparation of *Polyporus umbellatus* polysaccharides long circulating liposomes (PUPS LCLs). **Methods** The liposomes were prepared by the reverse evaporating method. The main influencing factors were identified by single factor analysis, then the techniques of the prescription and preparation of liposomes were optimized. The entrapment efficiency and the carrying amount were determined by UV-Sephadex method. **Results** After optimized, the average entrapment efficiency of liposomes was 98.24% and the average carrying amount was 27.20%. **Conclusion** Preparation method of PUPS LCLs is available. UV-Sephadex method is simple and suitable for quality control of PUPS LCLs with desirable reproducibility and the results are reliable.

Key words: *Polyporus umbellatus* polysaccharides (PUPS); long circulating liposomes (LCLs); reverse evaporating method; orthogonal test; preparation

猪苓是多孔菌科多孔菌属猪苓 *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr. 的菌核。猪苓多糖是猪苓的主要有效成分,具有抗癌和保肝等多种药理作用^[1]。传统的脂质体易被单核吞噬细胞吞噬,在血液循环中驻留时间较短,极大地影响其作为药物载体的应用^[2]。采用聚乙二醇(PEG)修饰制成的长循环脂质体能提高脂质体的亲水性,逃避网状内皮系统对脂质体的识别,提高药物的抗肿瘤活性。本课题组前期研究制备出的猪苓多糖脂质体的包封率和载药量都

较低^[3]。故本实验以猪苓多糖为模型药物,采用正交设计筛选 PEG 4000 修饰的长循环脂质体的处方,研究其制备工艺,并进行质量评价。

1 仪器与试剂

722 型可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),台式离心机(上海安亭科学仪器厂),超声波清洗器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司),葡聚糖凝胶 G—50(中国医药集团上海化学试剂公司),大豆卵磷脂(北京奥博星生物技术责任有限公司),胆

收稿日期:2007-01-08

作者简介:汪继红(1976—),女,湖北省应城市人,讲师,硕士,研究方向为药物新剂型的研制与开发。

Tel: (027) 83657549 E-mail: Wj200510@126.com