

灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备

解军波,张彦青,戚务勤,赵芳,韩学贤

(天津商业大学 制药工程系,天津 300134)

摘要:目的 考察灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备工艺和最优处方。方法 采用凝聚法制备了灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊。以药物的包封率和载药量作为制备工艺优化指标,通过正交试验得出微囊的最优处方。结果 最优处方为海藻酸钠质量浓度为 25 mg/mL,壳聚糖质量浓度为 2 mg/mL,氯化钙浓度为 0.2 mol/L,海藻酸钠与药物的比例为 1:1。结论 本法工艺简单可行,稳定,重现性好。

关键词:灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊;载药量;包封率

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1638-03

Preparation of Breviscapine Chitosan-alginate Microcapsula

XIE Jun-bo, ZHANG Yan-qing, QI Wu-qin, ZHAO Fang, HAN Xue-xian

(Department of Pharmaceutical Engineering, Tianjin Commerce University, Tianjin 300134, China)

Abstract: **Objective** To investigate the preparation technique and optimal formulation of Breviscapine Chitosan-alginate Microcapsula. **Methods** Breviscapine Chitosan-alginate Microcapsula was prepared by coacervate technology. The orthogonal test design by adopting the standard of drug encapsulation efficiency and drug loading was applied to obtain the optimal formulation of the microcapsula. **Results** The result showed that the optimal formulation was that Na-alginate 25 mg/mL, chitosan 2 mg/mL, CaCl_2 0.2 mol/L, and Na-alginate-Breviscapine 1:1. **Conclusion** The preparation procedure is simple, feasible, stable, and repeatable.

Key words: Breviscapine Chitosan-alginate Microcapsula; drug loading; encapsulation efficiency

灯盏花素是从灯盏细辛中提取的黄酮类成分,主要为灯盏花甲素和灯盏花乙素,其中灯盏花乙素(scutellarin)占95%以上。灯盏花素可降低脑血管阻力,增加脑血流,临床主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血损伤及脑血栓形成等。尽管灯盏花素临床疗效较好,但化学稳定性差、生物利用度低、血浆半衰期很短的缺点^[1,2]限制了临床应用。天然高分子多糖类物质壳聚糖和海藻酸钠具有良好的生物相容性和生物可降解性。壳聚糖作为一种阳离子聚电解质,由于壳聚糖分子链上有大量的伯氨基,海藻酸钠的分子链上有大量的羧基,所以壳聚糖和海藻酸钠可以通过正、负电荷吸引形成聚电解质膜,从而提高微囊的稳定性和载药量,并可调节药物释放速度等^[3-5]。为了克服灯盏花素稳定性差、生物利用度低的缺点,本实验通过复凝聚法制备了灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊,并对最优处方与工艺进行了考察。

1 材料和仪器

灯盏花乙素对照品(中国药品生物制品检定所);灯盏花素原料药(云南雅阁臣药业有限公司);

壳聚糖(脱乙酰度90%以上)、海藻酸钠(上海化学试剂分装站);无水氯化钙(天津市凯通化学试剂有限公司);其他试剂均为分析纯。

UV-2501PC型紫外检测器(日本岛津公司);101-4型电热鼓风干燥箱(上海锦屏仪器仪表有限公司);RQ218型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);RCZ-8B药物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。

2 方法和结果

2.1 微囊的制备工艺:称取适量灯盏花素粉末(过100目筛)与一定浓度的海藻酸钠按一定比例混合均匀,用注射器(6号针头)吸取混悬液向一定浓度壳聚糖 CaCl_2 溶液中滴加(30滴/min),交联反应2h后,取出微囊,抽滤,并用去离子水冲洗3遍,置于40℃烘箱干燥24h,即得。

2.2 灯盏花素的UV法测定方法的建立

2.2.1 吸收波长的选择:称取灯盏花乙素对照品适量,用pH 6.8的磷酸盐缓冲液(PBS)溶解并稀释成一定质量浓度的溶液,在200~400 nm波长进行扫描。结果药物在pH 6.8的PBS中,在336 nm处有

最大吸收。将微囊所用辅料按处方比例用 pH 6.8 PBS 稀释后滤过,在 200~400 nm 波长进行扫描,结果所用辅料在药物最大吸收波长处没有吸收,表明辅料对药物测定没有干扰。

2.2.2 标准曲线的制备:精密称定 105 ℃干燥至恒重的灯盏花乙素对照品约 10 mg,置于 100 mL 量瓶中,用 pH 6.8 PBS 溶解并稀释至刻度。精密吸取该溶液 1.0、2.0、2.5、3.0、4.0 mL,分别置于 25 mL 量瓶中,用 pH 6.8 PBS 稀释至刻度,摇匀。以 pH 6.8 PBS 为对照,在 336 nm 处测定吸光度(A)值。以质量浓度(C)对 A 进行线性回归,得标准曲线方程 $C = 21.45 A - 0.160$ ($r = 0.9999$),线性范围:4~16 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3 载药量和包封率测定:称取灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊适量,置研钵中研磨,精密称取粉末适量置 100 mL 量瓶中,用 pH 6.8 PBS 溶液溶解,超声 10 min,稀释至刻度,摇匀,静置,经 0.45 μm 醋酸纤维素微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液备用。精密吸取续滤液 2 mL 置 50 mL 量瓶中,用 pH 6.8 PBS 溶液稀释至刻度,摇匀,于 336 nm 波长处测定 A 值,根据标准曲线方程计算药物质量浓度,并按下式计算载药量和包封率。

载药量 = 样品中灯盏花素的质量 / 样品量 $\times 100\%$

包封率 = 微囊中灯盏花素的质量 / 投药量 $\times 100\%$

2.4 释放度的测定

2.4.1 释放条件:篮法。转速为 100 r/min,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,溶出介质为 900 mL pH 6.8 PBS。

2.4.2 测定方法:精密称取微囊适量,置于转篮中。在上述释放条件下,以 pH 6.8 PBS 为释放介质。在预定时间间隔内取样 5 mL(同时补充同温、同体积的新鲜介质),立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液以溶出介质为空白对照,在 336 nm 处测定 A 值,按标准曲线方程求算对应质量浓度和累积释放率。

2.5 正交设计:单因素考察确定了主要辅料种类、用量范围等,在此基础上采用正交设计筛选处方。海藻酸钠质量浓度(A)、氯化钙浓度(B)、海藻酸钠与药物的比例(C)和壳聚糖质量浓度(D)为主要影响因素,每个因素选择 3 个水平,在此基础上用 $L_9(3^4)$ 正交试验进一步筛选处方。正交试验的因素和水平见表 1,结果见表 2。

表 1 因素和水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/(mg·mL ⁻¹)	B/(mol·L ⁻¹)	C/(g·g ⁻¹)	D/(mg·mL ⁻¹)
1	20	0.2	1:1	2
2	25	0.3	2:1	4
3	30	0.4	3:1	6

表 2 正交试验设计的方案和结果

Table 2 Orthogonal test design and results

试验号	A	B	C	D	载药量/%	包封率/%	综合评分
1	1	1	1	1	48.052	86.494	134.546
2	1	2	2	2	29.051	35.820	64.871
3	1	3	3	3	17.719	18.853	36.572
4	2	2	1	3	44.600	77.333	121.933
5	2	3	2	1	28.678	44.250	72.928
6	2	1	3	2	28.874	32.714	61.588
7	3	3	1	2	37.252	60.981	98.233
8	3	1	2	3	29.457	42.360	71.817
9	3	2	3	1	19.382	31.088	50.470
I	235.993	267.948	354.708	257.942			
II	256.439	237.272	209.613	224.691			
III	220.519	207.731	148.629	230.318			
R _i	11.97	20.07	68.69	12.22			

为兼顾包封率和载药量,在包封率和载药量各自进行独立的分析的基础上,采用综合评分法对正交试验结果进行分析,以二者之和为指标,数值越高,说明因素的水平数越佳。由表 2 可见,各因素影响的顺序为: $C > B > D > A$,其中海藻酸钠与灯盏花素的比例最为重要,各因素最优水平组合为 $A_2B_1C_1D_1$,即海藻酸钠质量浓度为 25 mg/mL,氯化

钙浓度为 0.2 mol/L,海藻酸钠与药物的比例为 1:1,壳聚糖质量分数为 2 mg/mL。

2.6 质量考察:优化处方制备 3 批灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊,测定包封率、载药量与体外释放,结果见表 3 与图 1。可知包封率、载药量与体外释放重现性良好,并且体外释放与原料药相比具有良好的缓释作用。

表3 3批微囊的封装率与载药量(n=3)

Table 3 Drug Loading content and encapsulation efficiency of three batches of microcapsula (n=3)

批号	封装率/%	载药量/%
1	91.068	64.366
2	91.008	66.253
3	88.173	63.892

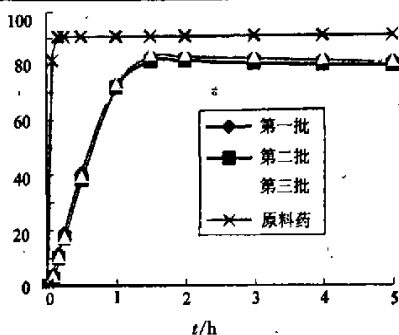


图1 灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊释药曲线

Fig. 1 Release curve of breviscapine from Breviscapine Chitosan-alginate Microcapsula

3 讨论

壳聚糖、CaCl₂ 和海藻酸钠浓度太高时,体系中

大量的带正电荷的壳聚糖分子与带负电荷的海藻酸钠急剧结合。凝聚在一起成为絮状物甚至块状物因此几乎没有生成微胶囊,浓度稀释后,溶液分散充分,颗粒之间有了空隙,从而有利于微胶囊的形成。结果表明海藻酸钠质量浓度为 25 mg/mL,氯化钙浓度为 0.2 mol/L,壳聚糖质量浓度为 2 mg/mL 比较合适。

References:

- [1] Ding C G, Ge Q H. Progress of pharmacokinetics of breviscapine [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2006, 37 (2), 137-139.
- [2] Gao H M, Wang Z M, Tian J. Pharmacokinetics and metabolites of scutellarin in normal and model rats [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2005, 40(11), 1024-1027.
- [3] Kari P R, Chandu T, Sharma C P. Chitosan/calcium alginate beads for oral delivery of insulin [J]. *J Appl Polymer Sci*, 1996, 59, 1795-1801.
- [4] Li S H, Hou X P. Studies on the formation mechanism of alginate-chitosan microcapsule and its drug-loading and release properties on macromolecular drug [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2003, 38(5), 380-383.
- [5] Xu L M, Chen G Q, Liu J N. Preparation of dexamethasone sodium phosphate chitosan-alginate microcapsules [J]. *Chin J Mod App Pharm* (中国现代应用药学), 2005, 22(3): 212-214.

麦冬药材及其提取物中甲基麦冬黄烷酮 A 和 B 的 HPLC 法测定

陈有根,戴俊东,古海峰

(北京市药品检验所,北京 100035)

摘要:目的 测定麦冬药材及其提取物中甲基麦冬黄烷酮 A(MOA)和甲基麦冬黄烷酮 B(MOB)的量,为麦冬药材及其提取物的质量控制提供科学依据。方法 采用 HPLC-UV 法测定麦冬药材和提取物中 MOA 和 MOB 的量。色谱条件:Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(55:45);体积流量:1 mL/min;检测波长:298 nm;柱温:30℃。结果 川麦冬和浙麦冬药材含 MOA 的量分别为 0.004 0%~0.009 6%、0.006 7%~0.013 4%,MOB 的量分别为 0.002 1%~0.006 2%、0.015 9%~0.028 2%;川麦冬和浙麦冬提取物中 MOA 的量分别为 0.007 5%~0.008 8%、0.011 3%~0.012 6%,MOB 的量分别为 0.003 8%~0.005 1%、0.020 7%~0.023 8%。结论 浙麦冬药材和浙麦冬提取物中 MOA 和 MOB 的量均分别高于川麦冬药材和川麦冬提取物;该方法可为麦冬药材及其提取物的质量控制提供参考。

关键词:麦冬药材;麦冬提取物;甲基麦冬黄烷酮 A;和甲基麦冬黄烷酮 B;高效液相色谱

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1640-04

Determination of methylphlopiogonanones A and B in *Radix Ophiopogonis* and its extracts by HPLC

CHEN You-gen, DAI Jun-dong, GU Hai-feng

(Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China)

Abstract; Objective To determine the contents of methylphlopiogonanone A (MOA) and methylphlopiogonanone B (MOB) in *Radix Ophiopogonis* and its extracts. **Methods** An HPLC-UV method was used for determining the contents of MOA and MOB in all samples. Analytical column was Kromasil C₁₈

收稿日期:2006-11-26

基金项目:科技部“十五”国家重大科技专项“创新药物和中药现代化”专题(2001BA701A36-3)

作者简介:陈有根(1965—),男,博士,副主任药师,研究方向为中药分析。Tel:(010)66161225 E-mail:ygchenphd@yahoo.com.cn

灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备

作者：[解军波](#)，[张彦青](#)，[戚务勤](#)，[赵芳](#)，[韩学贤](#)，[XIE Jun-bo](#)，[ZHANG Yan-qing](#)，[QI Wu-qin](#)，[ZHAO Fang](#)，[HAN Xue-xian](#)

作者单位：[天津商业大学, 制药工程系, 天津, 300134](#)

刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年，卷(期)：[2007, 38\(11\)](#)

被引用次数：[2次](#)

参考文献(5条)

1.[Ding C G;Ge Q H](#) [Progress of pharmacokinetics of breviscapine](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#) 2006(02)

2.[Gao H M;Wang Z M;Tian J](#) [Pharmacokinetics and metabolites of scutellarin in normal and model rats](#) [期刊论文]-[药学学报](#) 2005(11)

3.[Kari P R;Chandy T;Sharma C P](#) [Chitosan/calcium alginate beads for oral delivery of insulin](#)[外文期刊] 1996(11)

4.[Li S H;Hou X P](#) [Studies on the formation mechanism of alginate-chitosan microcapsule and its drug-loading and release properties on macromolecular drug](#)[期刊论文]-[药学学报](#) 2003(05)

5.[Xu L M;Chen G Q;Liu J N](#) [Preparation of dexamethsone sodium phosphate chitosan-alginate microencapsules](#)[期刊论文]-[中国现代应用药学](#) 2005(03)

本文读者也读过(10条)

1. [付加雷](#).[宋长征](#).[张更林](#).[FU Jia-lei](#).[SONG Chang-zheng](#).[ZHANG Geng-lin](#) [干扰素-tau微囊的制备工艺优化](#)[期刊论文]-[中国生化药物杂志](#)2007, 28(6)

2. [陶昱斐](#).[姚瑶](#).[丁燕飞](#).[刘琴](#).[TAO Yu-Fei](#).[YAO Yao](#).[DING Yan-Fei](#).[LIU Qin](#) [酮咯酸氨丁三醇海藻酸钠-壳聚糖微囊的制备](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#)2006, 37(6)

3. [李沙](#).[张小滨](#).[王向涛](#).[侯新朴](#) [静电相互作用微米粒的构筑](#)[期刊论文]-[华中科技大学学报\(医学版\)](#)2002, 31(6)

4. [张彦青](#).[张明春](#).[解军波](#).[戚务勤](#).[ZHANG Yan-qing](#).[ZHANG Ming-chun](#).[XIE Jun-bo](#).[QI Wu-qin](#) [灯盏花素壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备与释药机制考察](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#)2007, 18(8)

5. [张彦青](#).[张明春](#).[解军波](#).[戚务勤](#).[韩淑珍](#).[ZHANG Yanqing](#).[ZHANG Mingchun](#).[XIE Junbo](#).[QI Wuqin](#).[HAN Shuzhen](#) [阿司匹林壳聚糖-海藻酸钠微囊处方优化与释药机制研究](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2007, 18(4)

6. [陆丽芳](#).[魏刚](#).[高建成](#).[陆伟跃](#) [高电压静电成囊技术制备牛血清白蛋白微囊的探索](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#) 2004, 35(6)

7. [徐连敏](#).[陈改清](#).[刘敬楠](#).[XU Lian-min](#).[CHEN Gai-qing](#).[LU Jing-nan](#) [地塞米松磷酸钠壳聚糖-海藻酸钠微囊的制备工艺研究](#)[期刊论文]-[中国现代应用药学](#)2005, 22(3)

8. [石晓丽](#).[徐军](#).[张雪梅](#).[程晓耕](#) [干扰素壳聚糖/海藻酸钠微囊控释制剂载体的初步研究](#)[期刊论文]-[中国生物制品学杂志](#)2007, 20(2)

9. [章益民](#) [HepLL细胞海藻酸-壳聚糖微囊包裹和冻存研究](#)[学位论文]2007

10. [刘丽萍](#).[毛威](#).[贾玉梅](#).[高雅丽](#).[LIU Li-ping](#).[MAO Wei](#).[JIA Yu-mei](#).[GAO Ya-li](#) [乳化外凝聚法制备姜油树脂海藻酸钠-壳聚糖微囊的工艺优化研究](#)[期刊论文]-[中国药科大学学报](#)2007, 38(3)

引证文献(3条)

1. [顾杰波](#).[范春雷](#).[胡林峰](#).[李浩榕](#) [谷维素-壳聚糖缓释微囊的制备](#)[期刊论文]-[中国组织工程研究与临床康复](#) 2011(8)

2. [严春临](#), [张季](#), [张丹参](#), [张力](#), [薛贵平](#), [王树](#) [大黄酚微囊的制备及其体外释药的研究](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2011(3)
3. [严春临](#), [张季](#), [张丹参](#), [张力](#), [薛贵平](#), [王树](#) [大黄酚微囊的制备及其体外释药的研究](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2011(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711013.aspx