

就可有效延缓药物释放,适于制备药物含量较高的缓释制剂。

骨架片释药数据拟合结果表明,除卡拉胶单独作为骨架材料制得骨架片的释药机制为溶蚀释放,其他不同处方和工艺制得骨架片的释药机制均为扩散和骨架溶蚀协同作用^[5],其中 κ -卡拉胶与魔芋胶配比,骨架材料用量,填充剂种类,片剂直径和压片力是影响盐酸青藤碱骨架片释药机理的主要因素,提示此骨架片处方的优化设计及工业化大生产时,应注意上述各因素条件的选择和控制在控制,确保骨架片释药特性无明显变化,否则释药机理改变,用药时,

受胃肠道生理条件、食物等影响会改变骨架片的体内药物释放和吸收,从而影响疗效。

参考文献:

- [1] 刘 强,周莉玲,李 锐. 青藤碱的研究概况[J]. 中草药, 1997, 28(4): 247-249.
- [2] 孟凡玲,罗 亮,宁 辉,等. κ -卡拉胶研究进展[J]. 高分子通报, 2003(5): 49-56.
- [3] 朱广强,张 瑜,刘健华,等. 氨茶碱魔芋胶骨架片的体外释放研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2236-2239.
- [4] 何东保,彭学东,詹东风. 卡拉胶与魔芋葡甘聚糖协同相互作用及其凝胶化的研究[J]. 高分子材料科学与工程, 2001, 17(2): 28-30.
- [5] Peppas N A. Analysis of fickian and nonfickian drug release from polymers [J]. *Pharm Acta Helv*, 1985, 60(4): 110-111.

丹参素微囊的喷雾干燥法制备及其体外释药的研究

房信胜¹, 王建华¹, 穆象山², 周红英¹, 李作风¹

(1. 山东农业大学农学院, 山东 泰安 271018; 2. 泰安市中医院, 山东 泰安 271000)

摘 要:目的 采用喷雾干燥法制备丹参素微囊。方法 以包封率为指标,比较不同囊材的包封情况;以微囊产率为指标,采用二次回归通用旋转组和设计确定喷雾干燥条件;对制备的微囊进行体外释药研究。结果 以 PVA 作为囊材,囊材与药物比例为 3:1,喷雾干燥条件为进风温度 190℃,蠕动泵进样速率 36 r/min,微囊包封率为 85.0%,产率为 56.1%,70%以上微囊粒径在 6~12 μm 。结论 制备丹参素微囊工艺合理,产品具有一定的缓释效果。

关键词:丹参素微囊;喷雾干燥;体外释放

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)11-1732-04

Preparation of danshensu microcapsules by spray drying and study on its *in vitro* release behavior

FANG Xin-sheng¹, WANG Jian-hua¹, MU Xiang-shan², ZHOU Hong-ying¹, LI Zuo-feng¹

(1. College of Agronomy, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China; 2. Taian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taian 271000, China)

Abstract: **Objective** To prepare sustained-release danshensu microcapsules by spray drying. **Methods** Encapsulation efficiency of different coating materials was compared. The spray process was optimized using a central composite design for two variables to obtain microcapsules with microcapsules yield. Furthermore, *in vitro* release of danshensu microcapsules was determined. **Results** PVA was chosen as coating material and the ratio of coating material to core material was 3:1. The inlet air temperature was 190℃, the feed flow rate was 36 r/min, encapsulation efficiency was 85.0%, and microcapsules yield was 56.1%. The particle size of more than 70% microcapsules was between 6—12 μm . **Conclusion** The optimized conditions of spray drying are reasonable, danshensu microcapsules can be used as sustained-release preparation.

Key words: danshensu microcapsule; spray drying; *in vitro* release

收稿日期:2009-01-17

基金项目:山东农业大学青年科技创新基金(23405)

作者简介:房信胜(1974—),男,山东莱芜市人,讲师,硕士,研究方向为中药制剂与质量控制。

Tel:(0538)8242226 E-mail: xinshf@126.com

丹参酚酸为丹参的水溶性有效成分,在治疗心脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病等方面疗效显著。其中的丹参素是多种制剂的主要有效成分,丹参素具有抗血小板聚集,改善血液流变学、抗心肌缺血、抗炎、抗肝纤维化等作用^[1,2]。丹参素在体内代谢和排泄较快,丹参水煎液口服时丹参素的消除半衰期为 (0.94 ± 0.21) h,丹参注射液中丹参素的消除半衰期为 (1.75 ± 0.99) h^[3~5],不利于慢性疾病的治疗,因此将其制成缓释制剂将有利于药效的持续发挥,减少服药次数。喷雾干燥技术是药物微囊化的一个有效方法,具有操作简便、可控性好、成囊率高、产品分散等特点,是最具有工业化应用价值的微囊化方法。已有大量的文献报道采用喷雾干燥技术制备药物微囊或微球^[6~9]。本实验采用喷雾干燥法将丹参素制备成微囊,并对其体外释药特性进行研究,为进一步研究相关的缓释制剂提供参考。

1 实验材料

羧甲基纤维素钠(分析纯),聚乙烯醇(医药级,北京奇华盛生物技术有公司);甲醇、无水乙醇等均为分析纯;双蒸水;丹参素钠对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110855-200508),丹参素(本实验室制备,HPLC 测定质量分数 $>80\%$)

KQ-2500DE 超声波清洗器(昆山超声设备厂),YC-015 喷雾干燥机(上海雅程干燥设备厂),Waters 高效液相色谱仪(Waters 600 四元泵,2996 二极管阵列检测器,美国 Waters 公司),RCZ 药物溶出度仪(上海黄海药检仪器公司),光学显微镜。

2 方法和结果

2.1 丹参素的测定方法

2.1.1 色谱条件:Symmetry C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-1%冰醋酸水溶液(45:55);体积流量:1 mL/min;进样量:20 μL;柱温为室温;检测波长:281 nm。

2.1.2 标准曲线的建立:按色谱条件,将系列质量浓度的丹参素对照品溶液依次进样 20 μL,测定。以丹参素的峰面积为纵坐标,进样质量浓度为横坐标,进行线性回归,得回归方程 $Y=92\,500\,X-142\,000$, $R^2=0.999\,2$ 。结果表明丹参素在 10~60 μg/mL 与峰面积具有良好的线性关系。

2.1.3 精密度试验:取同一丹参素对照品溶液连续进样 6 次,每次 20 μL,测定峰面积,计算其 RSD 为 0.38%。

2.1.4 重现性试验:平行制备 5 份样品液,分别进样 20 μL,测定丹参素的峰面积,计算 RSD 为 1.1%。

2.1.5 加样回收率试验:精密称取所制备的微囊约 20 mg,共 3 份,先按未包封部分供试品溶液的制备方法分离未包封样品,再分别向 3 份样品中加入约 5 mg 丹参素钠对照品,按包封部分供试品溶液的制备方法制备样品溶液,分别进样 20 μL,测定样品中丹参素的量,计算回收率。结果平均回收率为 96.7%,RSD 为 1.9%。

2.2 包封率的测定:精密称取所制备的微囊各 50 mg 于 10 mL 离心管中,加入无水乙醇 3 mL,涡旋 2 min,分离出上清液,如法重复操作 1 次,将乙醇液合并,水浴蒸干,残渣加甲醇溶解,0.22 μm 微孔滤膜滤过 10 mL 量瓶中定容。作为未包封部分的供试品溶液。将离心管中剩余的固体挥干乙醇,加双蒸水 5 mL,超声处理 15 min,水提液用醋酸乙酯萃取 3 次,每次 5 mL,萃取液水浴挥干,残渣加甲醇溶解,0.22 μm 微孔滤膜滤过 10 mL 量瓶中定容,摇匀,作为包封部分的供试品溶液。供试品溶液适当稀释后,测定未包封部分和包封部分供试品溶液中丹参素的量,计算包封率 $[\text{包封率}=\frac{\text{包封的药物质量}}{\text{包封的药物质量}+\text{未包封的药物质量}} \times 100\%]$ 。

2.3 微囊的制备工艺

2.3.1 囊材与药物的比例考察:以羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、聚乙烯醇(PVA)为备用囊材。称取以上囊材适量,加水配成 3% 的分散体系,按表 1 中不同的比例,加入药物粉末,混匀,用喷雾干燥法制备微囊,计算包封率,结果见图 1。可知 PVA 的包封率高于 CMC-Na,因此选择 PVA 作为囊材。囊材与药物比例对丹参素的包封率有显著影响,随着囊材用量的增加,包封率提高。由于 PVA 成膜性能较好,在囊材用量较少时对药物的包封率相对较高,囊材与药物比例为 3:1 时可达 90%。考虑到生产效益,宜选择 PVA 作为囊材,囊材与药物比例为 3:1。

表 1 因素水平

Table 1 Factors and levels

水平	因 素	
	X ₁ 进风温度/℃	X ₂ 进样速率/(r·min ⁻¹)
-1.414	170	30
-1	175	33
0	185	40
1	195	47
1.414	200	50

2.3.2 喷雾干燥工艺的考察:以 PVA 为囊材,囊材与药物比例为 3:1,配制囊材和药物的混合体系,采用喷雾干燥法制备微囊。以进风温度和进样速率为考察因素,微囊产率为指标,采用二次回归通

用旋转组 and 试验设计^[10],考察干燥条件对微囊产率的影响,因素与水平见表1,设计及结果见表2。

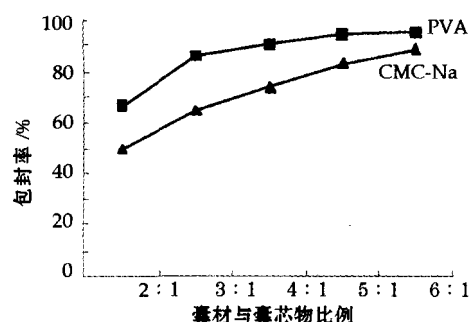


图1 不同囊材与囊芯物比例对包封率的影响

Fig. 1 Effect of different ratios between coating material and core material on encapsulation efficiency

表2 试验设计与结果

Table 2 Design and results of test

试验号	X ₁	X ₂	Y 微囊产率/%
1	195	47	55.2
2	195	33	58.3
3	175	47	43.5
4	175	33	56.8
5	170	40	46.2
6	200	40	62.1
7	185	30	65.7
8	185	50	46.6
9	185	40	55.9
10	185	40	56.2
11	185	40	54.6
12	185	40	54.8
13	185	40	55.9

对表2结果利用DPS软件进行统计分析,结果见表3。可知在 $\alpha=0.05$ 水平上对微囊产率有显著影响的因素是 X_2 的一次作用和 X_1 、 X_2 的交互作用。

表3 回归分析与方差分析结果

Table 3 Analysis of regression and variance

Source	SS	df	MS	F	P 值
X ₁	3.509 4	1	3.509 4	0.799 5	0.400 9
X ₂	25.437 8	1	25.437 8	5.795 0	0.047 0
X ₁ ²	7.383 2	1	7.383 2	1.682 0	0.235 8
X ₂ ²	0.070 0	1	0.070 0	0.016 0	0.903 0
X ₁ · X ₂	26.010 0	1	26.010 0	5.925 4	0.045 1
Regression	431.065 1	5	86.213 0		0.002 4
Error	2.108 0	4	0.527 0		
Total	461.792 3	12	3.509 4		

各因素对微囊产率影响的数学模型为 $Y = -49.976 + 2.460 X_1 - 7.350 X_2 - 0.009 41 X_1^2 - 0.002 03 X_2^2 + 0.036 4 X_1 X_2$ 。该模型的方差分析结果显著($P < 0.01$)。根据此模型可对喷雾干燥工艺进行优化,优化结果为: $X_1 = 195.5$, $X_2 = 36.5$ 。即干燥温度为 195.5°C ,蠕动泵进样速率为 36.5 r/min 时可获得较高的微囊产率[微囊产率=微囊的总质量/(加

入的辅料总质量+药物总质量) $\times 100\%$]。考虑到温度的影响无显著差异,优化条件确定为干燥温度 190°C ,蠕动泵进样速率 36 r/min 。

2.4 实验的验证:按确定的优化条件制备3批微囊,测定包封率、载药量(载药量=微囊中药物的总质量/微囊的总质量 $\times 100\%$)和微囊产率,结果见表4。

表4 优化条件的验证结果

Table 4 Verification of optimized technics

批号	包封率/%	载药量/%	微囊产率/%
1	85.3	23.8	54.2
2	82.9	22.6	57.8
3	86.7	23.9	56.3

2.5 微囊的体外释药特性:按《中国药典》2005年版溶出度测定转篮法测定微囊的体外释药特性。取900 mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液置溶出杯内,加热,待缓冲液的温度恒定在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 后,将所制备微囊置转篮内,调节转速 100 r/min 。分别于0.5、1、2、4、6、8、10、12 h吸取溶出液6 mL,并立即补充等体积的缓冲液。溶出液用 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,测定,计算不同时间丹参素的累积释药率,结果见图2。

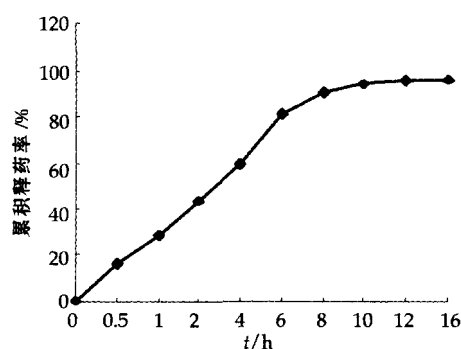


图2 丹参素微囊的体外累积释药曲线

Fig. 2 Cumulative curve for *in vitro* release of danshensu microcapsules

采用线性回归法分别对丹参素微囊体外释放按照零级、一级动力学方程及Higuchi方程进行模型拟合,结果见表5。可见一级释药模型的线性关系最好,因此该微囊的释药规律符合一级动力学模型。

表5 丹参素微囊的体外释药规律拟合模型

Table 5 Fitted model for *in vitro* release of danshensu microcapsules

动力学模型	回归方程	R ²
零级动力学模型	$M_t = 5.950 4 t + 24.965$	0.804
一级动力学模型	$\ln(1 - M_t) = -0.271 8 t - 0.016$	0.992
Higuchi 模型	$M_t = 30.031 t^{1/2} - 0.383 3$	0.982

2.6 微囊的形态及粒度分布:通过生物显微镜观察微囊的形态,并测定微囊的粒径分布,见图3、4。所制备微囊球形或类球形,70%以上的微粒粒径在 $6 \sim 12 \mu\text{m}$ 。

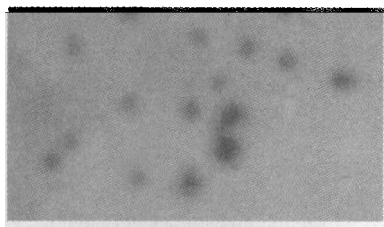


图3 生物显微镜观察微囊形态
Fig. 3 Morphology of microcapsules observed with microscope

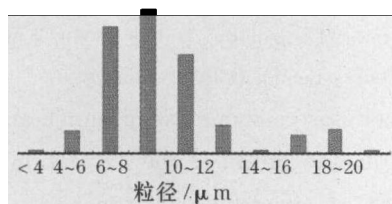


图4 微囊的粒径分布图
Fig. 4 Particle size distribution of microcapsules

3 讨论

本实验采用二次回归通用旋转组和设计,确定了进风温度和进样速率两个自变量和因变量微囊产率间的回归方程,并通过回归方程确定自变量的最佳取值,优化了喷雾干燥法制备丹参素微囊的工艺。在验证实验中,同时考察了包封率、载药量、微囊产率、微囊形态、粒径,结果表明,优化的工艺适合于丹参素微囊的制备。体外释放试验表明,丹参素制备成微囊剂后释放减慢,有利于延长药物在体内的存留时间,从而使药效延长,并且可以进一步制备成胶囊剂、片剂等缓释制剂。

药物和辅料的混合液喷雾干燥后,产品中存在3种物态,一种是含药微囊,一种是干燥的药物粉末,一种是干燥的囊材粉末。包封率是评价含药微囊在3种物态中所占比例的主要因素,而包封率主要由囊材以及囊材与药物的比例决定,因此囊材的

选择和囊材与药物比例的确定是微囊制备工艺中首先考虑的因素。本实验首先考察了囊材与药物的比例,结果表明,使用PVA作囊材时,囊材与囊心物比例高于3:1时,包封率基本达到最大值;而使用CMC-Na时,若囊材的用量较少难以有效包封药物。微囊产率反映药物微囊化的比例以及投料产出情况,是考察喷雾干燥条件的主要指标。包封率和微囊产率结合能较好地反映制备条件对微囊产品的影响。载药量是产品应用时需要考虑的重要指标,合理的载药量需结合制剂、药理等指标综合考虑。关于载药量的计算,本实验将微囊吸附的药物考虑在内,更能反映微囊中的实际药物量。

参考文献:

- [1] Lin H C, Chang W L. Diterpenoids from *Salviae Miltiorrhizae* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53 (6): 951-953.
- [2] 王浴生. 中药药理与应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000.
- [3] Pei W J, Zhao X F, Zhu Z M, *et al.* Study of the determination and pharmacokinetics of Compound Danshen Dripping Pills in human serum by column switching liquid chromatography electrospray ion trap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 809 (2): 237-242.
- [4] Li X C, Chen Y, Cai Y B, *et al.* Simultaneous determination of six phenolic constituents of danshen in human serum using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2005, 820(1): 41-47.
- [5] 刘琦,晁若冰. 尿中丹参素的测定及其在人体的药代动力学[J]. *药学报*, 2003, 38(10): 771-774.
- [6] Nizar A Z, Hatim S, AlKhatib, *et al.* Sustained-release of buspirone HCl by co spray-drying with aqueous polymeric dispersions European [J]. *J Pharm Biopharm*, 2008, 69 (5): 735-742.
- [7] Xu J C, Bovet L L, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359 (1): 63-69.
- [8] 冯怡,张瑛,杨胤,等. 喷雾干燥法制备陈皮挥发油微囊的影响因素考察[J]. *中草药*, 2007, 38(10): 1480-1484.
- [9] 储茂泉,刘国杰. 喷雾干燥法制备载药微球的形貌与粒度控制[J]. *化工学报*, 2004, 55(11): 1093-1097.
- [10] 潘丽军,陈锦权. 实验设计与数据处理[M]. 南京:东南大学出版社, 2008.

川乌的纤维素酶酶解提取工艺研究

李永生^{1,2}, 林强^{2*}, 郑来丽², 田平芳¹

(1. 北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100292; 2. 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100023)

摘要:目的 比较纤维素酶、半仿生、乙醇回流提取方法对川乌中乌头碱、乌头总碱的影响,筛选最佳方法。方法 利用纤维素酶辅助提取川乌生物碱,以乌头碱、乌头总碱提取率为指标,正交试验优化纤维素酶的最佳提取条件,再

收稿日期:2009-02-12

基金项目:北京市人才强教计划一中青年骨干教师资助项目

作者简介:李永生(1981—),男,硕士研究生,研究方向为天然药物化学。

*通讯作者 林强 Tel/Fax: (010)67373086 E-mail: linqiang@buaa.com.cn