

芦丁铋二元配合物微囊制备工艺优选及其质量评价

张辉^{1,2*}, 喻莉萍¹, 彭国苴¹, 马红玉¹, 李明¹, 王彬¹, 李强国^{1,2}

(1. 湘南学院, 湖南 郴州 423000; 2. 湘南稀贵金属化合物及其应用湖南省重点实验室, 湖南 郴州 423000)

[摘要] 目的: 制备芦丁铋二元配合物微囊, 并对其质量评价。方法: 利用自制的芦丁铋二元配合物为原料, 采用复凝聚法制备芦丁铋二元配合物微囊, 通过正交设计优选其制备工艺; 通过包封率、验证性试验、粒径检查等对其进行质量评价。结果: 芦丁铋二元配合物微囊最佳制备条件为囊材与囊心物的质量比 6:1, 成囊 pH 3.5, 成囊温度 60 °C, 固化时间 1.5 h。结论: 应用优选工艺制备的微囊, 其包封率 >40%, 重复性好, 90% 微囊粒径在 15~85 μm。

[关键词] 芦丁铋二元配合物; 微囊; 制备; 质量评价

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0031-03

Optimization of Preparation Technology for Binary Complexes of Rutin and Bismuth Microcapsules and Its Quality Evaluation

ZHANG Hui^{1,2*}, YU Li-ping¹, PENG Guo-jiang¹, MA Hong-yu¹, LI Ming¹, WANG Bin¹, LI Qiang-guo^{1,2}

(1. Xiangnan University, Chenzhou 423000, China; 2. Hunan Province Key Laboratory of Xiangnan Precious Metal Compounds and Its Application, Chenzhou 423043, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare binary complexes of rutin and bismuth microcapsules, and evaluate its quality. **Method:** With homemade binary complexes of rutin and bismuth as raw material, binary complexes of rutin and bismuth microcapsules was prepared by complex coacervation method, preparation technology was optimized by orthogonal test; Quality evaluation was finished by detecting encapsulation efficiency, verification test and particle size. **Result:** Optimum preparation condition of binary complexes of rutin and bismuth microcapsules was: capsule material-capsule core 6: 1, encysted pH 3.5, capsule temperature 60 °C, curing time 1.5 h. **Conclusion:** Applying optimized technology to prepare microcapsules, encapsulation efficiency was more than 40% with good reproducibility, and particle size of 90% microcapsules was 15-85 μm.

[Key words] binary complexes of rutin and bismuth; microcapsules; preparation; quality evaluation

芦丁可用于促进细胞增生, 具有抗炎、利尿、解痉、抗过敏等作用, 可用于治疗糖尿病^[1-2]。铋化合物可用于治疗皮肤损伤和胃肠溃疡^[3-4]。由于芦丁水溶性极差, 目前市场上所售芦丁制剂的生物利用度较低, 临床上现几乎不用。1959年 Chemische Werke Albert 合成了芦丁铋配合物, 并申请了英国

专利^[5]。芦丁铋易溶于水, 难溶于乙醇, 其水溶液可作高压消毒剂^[6], 其 5% 溶液可作外用、注射和口服药物^[7]。微囊是近年发展起来的新型药物中间体原料, 具有提高药物的稳定性、防治药物在胃内失活、减少对胃的刺激性及缓释等作用, 可提高疗效, 降低副作用^[8]。为进一步开发芦丁的药用价值, 本课题组依据文献^[5]制备芦丁铋二元配合物(图 1), 并将其制备成微囊, 以改善芦丁水溶性不强、生物利用度低的不足, 以期制备出对胃肠溃疡具有优良效果的新制剂。

1 材料

BX41-32P02 型生物显微镜(日本奥林巴斯仪器

[收稿日期] 20120204(012)

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(11JJ5058); 国家自然科学基金项目(20973145/B0309); 湖南省科技计划项目(2011TP4016-2)

[通讯作者] * 张辉, 博士, 教授, 从事药剂学与药物毒理学研究, Tel:0735-2653128, E-mail: zhhgo@163.com

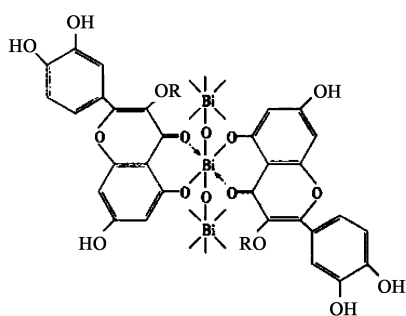


图 1 芦丁铋二元配合物结构式

有限公司), AUY220 型电子分析天平(日本岛津仪器有限公司), DWT-702 型精密温度控制仪(上海自动化仪表股份有限公司), DF-101B 型磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司), 752S 型紫外-可见分光光度计(上海棱光技术有限公司), 芦丁对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 100080-201009), 芦丁(郑州荔诺生物科技有限公司, 批号 20100725), 氧化铋(郴州金旺实业有限公司), 阿拉伯胶(泰安市利达胶业有限公司), 明胶(衡水润泽胶业有限公司), 芦丁铋二元配合物(湘南学院化学与生命科学系自制)。

2 方法与结果

2.1 标准曲线的制定^[9] 准确称取芦丁铋二元配合物对照品 15 mg 于 50 mL 量瓶中加 75% 乙醇使芦丁溶解并定容至刻度, 摇匀, 精确吸取 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 mL 芦丁对照品溶液于 50 mL 量瓶中, 用 75% 乙醇加至 20 mL, 加 5% NaNO₂, 10% Al(NO₃)₃ 和 4% NaOH 溶液各 0.70 mL, 用 75% 乙醇定容至 50 mL, 于 500 nm 处测定吸光度(A)。以芦丁对照品质量浓度(C)为横坐标, A 为纵坐标, 得回归方程为 $A = 10.41667C + 0.00771$ ($r = 0.99995$), 表明芦丁铋二元配合物在 0 ~ 0.072 g · L⁻¹ 线性关系良好。

2.2 囊内药量和包封率的测定 取芦丁铋二元配合物含药微囊 0.4 g 置乳钵中研细后转入 50 mL 量瓶中, 用 75% 乙醇加至 20 mL 左右, 加 5% NaNO₂ 0.70 mL, 每隔 5 min 依次加入 10% Al(NO₃)₃ 和 4% NaOH 各 0.70 mL, 用 75% 乙醇定容至 50 mL, 于 500 nm 处测定 A。根据回归方程计算囊内药量。

$$\text{包封率} = \frac{\text{微囊质量} \times \text{囊内药量}}{\text{投药量}} \times 100\% \quad [10]$$

2.3 芦丁铋二元配合物微囊制备工艺优化

2.3.1 芦丁铋二元配合物微囊的制备 分别取阿拉伯胶与明胶各 1.5 g, 各加蒸馏水 100 mL 置水浴温热溶解, 保温, 备用。另取已研细过 200 目筛的芦丁铋二元配合物 0.5 g, 边搅边加至上述明胶溶液

100 mL 置水浴中混匀, 控制加入阿拉伯胶溶液的速度, 混合溶液温度维持在成囊温度(表 1), 搅拌下加入 10% 乙酸溶液, 保持滴加速度在 40 滴/min, 调节混合溶液 pH, 得凝聚囊(显微镜下观察), 继续搅拌 5 min。加入纯化水至微囊液中, 自然冷却, 待温度降至 32 ~ 5 °C 时, 移至冰浴中, 继续搅拌至 10 °C 以下, 加入 37% 甲醛溶液 0.5 mL, 搅拌 15 min 后从冰浴中取出, 静置 20 min 后弃上清液(不离心), 过滤, 用 200 mL 注射用水洗涤沉淀至无甲醛气味, 过滤, 用 200 mL 异丙醇脱水, 继续过滤得小颗粒, 用 50 mL 无水乙醇洗涤, 35 °C 干燥, 即得黄褐色芦丁铋二元配合物微囊。

2.3.2 正交试验设计 根据预试验结果及文献报道, 确定囊材与囊心物的质量比、成囊 pH、成囊温度和固化时间为影响因素, 每因素各取 3 个水平, 按正交试验表 L₉(3⁴) 安排试验, 以包封率为评价指标优选芦丁铋二元配合物微囊的制备条件, 因素水平见表 1, 试验结果与安排见表 2。

表 1 芦丁铋二元配合物微囊制备工艺正交试验因素水平

水平	A	B	C	D
	囊心-囊材	成囊 pH	成囊温度/°C	固化时间/h
1	1:4	3.5	50	0.5
2	1:6	4.0	60	1
3	1:8	4.5	70	1.5

表 2 芦丁铋二元配合物微囊制备工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	成品质量	囊内药量	包封率
					/g	/g	/%
1	1	1	1	1	1.519	0.0280	8.5
2	1	2	2	2	1.628	0.0298	9.7
3	1	3	3	3	1.832	0.0385	14.1
4	2	1	2	3	2.854	0.0734	41.9
5	2	2	3	1	2.552	0.0496	25.3
6	2	3	1	2	2.635	0.0349	18.4
7	3	1	3	2	4.157	0.0242	20.1
8	3	2	1	3	3.924	0.0291	22.8
9	3	3	2	1	3.711	0.0097	7.2
K ₁	10.77	23.5	16.57	13.67			
K ₂	28.53	19.27	19.6	16.07			
K ₃	16.7	19.93	26.53	26.27			
R	17.76	4.23	9.96	12.6			

由表 2 结果可知, 影响同囊包封率的主要因素为 A, 其次为 D, B 因素的影响最小。芦丁铋二元配合物微囊最佳制备条件为 A₂B₁C₂D₃, 即囊材与囊心物的质量比 6:1, 成囊 pH 3.5, 成囊温度 60 °C, 固化时间 1.5 h。

2.3.3 验证试验 为验证优选工艺的准确性,选择制备条件 $A_2B_1C_2D_3$ 和 $A_2B_1C_3D_3$ 分别提取测定 3 次。按 $A_2B_1C_2D_3$ 条件制备 3 次,3 次试验包封率分别为 42.1%, 41.7%, 41.4%, RSD 0.842%; 按 $A_2B_1C_3D_3$ 条件制备 3 次,3 次试验包封率分别为 24.3%, 22.5%, 28.9%, RSD 0.794%。由结果可知,按 $A_2B_1C_2D_3$ 制备的微囊,其包封率与正交表中 4 号试验结果相近,故确定其为最佳工艺,且试验证实优选工艺稳定可行。

2.4 芦丁铋二元配合物微囊的质量评价

2.4.1 微囊的粒径与形态 按优化后制备工艺制备的微囊。取微囊少许,轻涂于载玻片上,在显微镜下观察微囊的形态。可见微囊黄褐色,外形完整,分散性好,表面较光滑,不黏结,大小较均匀。

2.4.2 微囊的粒径分布 粒径是衡量微囊质量的重要指标之一,直接影响着成囊药物的释放、载药量、生物利用度以及体内分布和靶向性。本试验采用光学显微镜法进行测量^[12],通过显微镜观察可知,本法制备的微囊粒径分布基本均匀,微囊粒径在 15~25 μm 大约占总数的 8%,粒径在 25~85 μm 大约占总数的 90%,粒径在 85~100 μm 大约占总数的 2% (图 2)。

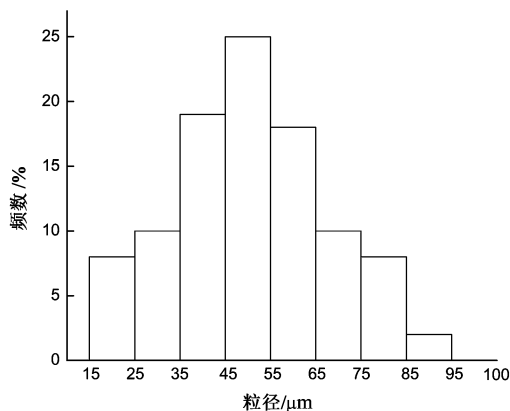


图 2 芦丁铋二元配合物微囊粒径的频数分布

3 讨论

微囊的制备有化学法、物理机械法和物理化学法等。在物理化学法中,使用带相反电荷的 2 种高分子材料作为复合材料,在一定条件下交联且与药物凝聚成囊的方法,称为复凝聚法,其操作简单,容易掌握,适合于难溶性药物的微囊化。作为近年来发展起来的新型制剂,微囊还具有提高药物稳定性、防止药物在胃内失活和减少其对胃的刺激等特点。试验将芦丁制成芦丁铋配合物后水溶性提高,将其

制成微囊可使芦丁在胃内酸性环境中得到保护,同时具有缓释作用,可延长有效成分释放时间,维持均衡稳定的血药浓度,减少服药次数,对提高其生物利用度具有重要意义。

艾凤伟等^[13]制备芦丁微囊的最佳工艺是明胶质量浓度为 3%,囊心囊材比为 1:2,成囊温度为 60 $^{\circ}\text{C}$,此工艺所制得芦丁微囊的平均包封率为 75.24%,有 76.40% 的微囊粒径分布在 20~35 μm 。本研究按优选工艺所制备的微囊呈圆球形,90% 的微囊粒径在 15~85 μm ,其包封率 >40%。说明本试验制备的微囊包封率还有待提高,需要在今后研究中继续改善。

[参考文献]

- [1] 翟广玉,薛华珍,邹祺. 芦丁金属配合物的研究进展[J]. 化学试剂,2007,29(8):463.
- [2] 臧志和,曹丽萍,钟铃. 芦丁药理作用及制剂的研究进展[J]. 医药导报,2007,26(7):758.
- [3] 杨楠,安燕,蔡继文,等. 基于二聚体单元的柠檬酸铋结构体系[J]. 中国科学,2011,41(1):167.
- [4] 蒋瑞华,孙莉华. 枸橼酸铋钾抗消化性溃疡的临床药理与疗效[J]. 医药导报,1994,13(4):166.
- [5] Albert C W. Improvements in or relating to bismuth salts,England:815877[P]. 1959-07-01.
- [6] 巴剑波,陈双红,徐雄利,等. 高压条件下环境消毒剂的选择策略[J]. 中国消毒学杂志,2010,27(3):331.
- [7] 吴锦绣,宋玉民,宋小利,等. 稀土芦丁配合物的合成、表征及荧光性质和抑菌活性的研究[J]. 化学研究与应用,2007,19(2):155.
- [8] 卞丽红,王洪权,窦园园,等. 紫杉醇/海藻酸钠微囊/微球的缓释及抑瘤作用研究[J]. 军事医学科学院院刊,2005,29(2):152.
- [9] 刘松长. 分光光度法测定薄荷叶中总黄酮含量的研究[J]. 安徽农学通报,2010,18(8):35,39.
- [10] 严春临,张季,张丹参,等. 大黄酮微囊的制备及其体外释药的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):7.
- [11] 蔡定建,梁晓娟,徐晶,等. 香椿中总黄酮提取工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):31.
- [12] 蔡光先,郑雪花,刘塔斯,等. 桑叶超微粉的粒径检测及显微特征观察[J]. 时珍国医国药,2006,10(2):246.
- [13] 艾凤伟,王佳瑜,李艳凤,等. 芦丁微囊的制备及其质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):32.

[责任编辑 仝燕]