

## 断血流皂苷微球的制备及体外释药

陈娇婷, 孙湘婷, 张道英, 曾靖\*  
(赣南医学院, 江西 赣州 341000)

**[摘要]** 目的:以丙烯酸树脂 II 为囊材制备断血流皂苷微球及评价其体外释药情况。方法:用喷雾干燥法制备断血流皂苷微球,以微球的外观形态、收率及包封率为优化指标,用正交试验设计优化制备条件,并对微球进行 2 种不同介质(人工胃液、人工肠液)中的体外释放度评价。结果:制得的断血流皂苷微球在电镜下,球形表面圆整,粒径分布适宜,收率(97.53 ± 2.39)%,包封率(92.87 ± 4.2)%。断血流皂苷微球在人工胃液中 3 h 不释药;在人工肠液中 1 h 内释放不到 30%,3 h 释药接近 60%;此后释药趋于缓慢,8 h 释药 > 80%。结论:所制备断血流皂苷微球有良好的外观形态、较高的收率及包封率。

**[关键词]** 断血流皂苷;微球;制备;释药

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0015-03

## Preparation and *in vitro* Release of Clinopodii Saponin Microspheres

CHEN Jiao-ting, SUN Xiang-ting, ZHANG Dao-ying, ZENG Jing\*  
(Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare clinopodii saponin microspheres with acrylic acid resin II as material and evaluate its release *in vitro*. **Method:** Clinopodii saponin microspheres were prepared by spray drying technique. Preparation technology was optimized by orthogonal test design with appearances, yield and entrapment efficiency as indexes. *In vitro* drug release of microspheres were carried out in two different media of artificial gastric juice and artificial intestinal fluid. **Result:** Clinopodii saponin microspheres showed good spherical geometry, smooth surface

**[收稿日期]** 20110411(003)

**[基金项目]** 江西省卫生厅中医药科研项目(2008A123)

**[第一作者]** 陈娇婷, 硕士, 讲师, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel:0797-8169775, E-mail: chenjiaoting80119@126.com

**[通讯作者]** \* 曾靖, 教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel:0797-8169775, E-mail: zengjing61@hotmail.com

映赤芍总苷的提取量。本研究建立了芍药苷、芍药内酯苷的 HPLC 双指标含量测定方法,对赤芍总苷闪式提取工艺进行研究,可以更准确地反映赤芍总苷的提取量。

### [参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 147.
- [2] 冀兰鑫, 黄浩, 李长志, 等. 赤芍药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 233.
- [3] 邹忠梅, 徐丽珍, 杨世林. 芍药总苷高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 药学学报, 2003, 38(1): 46.
- [4] 黄海霞, 莫晓燕, 杜晓阳, 等. 赤芍总苷对培养鼠心肌细胞损伤后细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(10): 963.

- [5] 孙英莲, 王英军, 许荔新, 等. 赤芍总苷对大鼠急性心肌缺血的影响[J]. 中草药, 2009, 40(12): 1961.
- [6] 黄群莲, 王利国, 唐灿. 赤芍提取工艺条件优选[J]. 中成药, 2010, 32(2): 303.
- [7] 徐先祥, 周丽, 马燕. 正交实验优选赤芍提取工艺研究[J]. 安徽中医学院学报, 2008, 27(5): 41.
- [8] 刘延泽. 植物组织破碎提取法及闪式提取器的创制与实践[J]. 中国天然药物, 2007, 5(6): 401.
- [9] 刘静, 荣永海, 王志滨, 等. 罗汉果有效成分的连续提取与分离[J]. 中药材, 2010, 33(4): 629.
- [10] 刘振洋, 刘延泽, 刘改岚, 等. 绞股蓝总皂苷的闪式提取和纯化工艺研究[J]. 中草药, 2009, 40(7): 1071.

[责任编辑 全燕]

and suitable size distribution under scanning electron micrographs. Yield was  $(97.53 \pm 2.39)\%$ , entrapment efficiency was  $(92.87 \pm 4.2)\%$ . Little release of clinopodii saponin microspheres were observed in artificial gastric juice. In artificial intestinal fluid, release of clinopodii saponin was less than 30% in 1 h, close to 60% in 3 h, then release slowly, more than 80% in 8 h. **Conclusion:** Prepared clinopodii saponin microspheres had good appearances, high yield and high entrapment efficiency.

[Key words] clinopodii saponin; microspheres; preparation; release

断血流<sup>[1]</sup>为唇形科植物荫风轮 *Clinopodium polycephalum* (Vaniot) C. Y. Wu et Hsuan ex Hsuan 或风轮菜 *C. chinese* (Benth.) O. Kuntze 的干燥地上部分,为常用的妇科止血药,主要含皂苷、黄酮类。因断血流皂苷对胃黏膜有较大的刺激性,故本研究以丙烯酸树脂 II 为囊材、微粉硅胶为抗黏剂、甘油为增塑剂、95%乙醇为溶剂,采用喷雾干燥法<sup>[2-4]</sup>制备断血流皂苷微球,以微球的外观形态、收率及包封率为优化指标,对影响微球制备的主要因素用正交试验设计优化制备条件;并对最佳制备工艺制得的微球进行 2 种不同介质(人工胃液、人工肠液)中的体外释放度评价。

### 1 仪器与试剂

TG328B 型分析天平(上海雷韵试验仪器制造有限公司),BP211D 型分析天平(德国赛多利斯),RCZ-6B2 型智能溶出仪(成都贝斯达仪器有限公司),Agilent 公司 1100 系列高效液相色谱仪(包括 DAD 检测器),Buchi-290 小型喷雾干燥器(瑞士),XL30ESEM 型扫描电镜(Philips)。断血流皂苷 A 对照品(中国生物制品检定所,批号 110782200301),丙烯酸树脂 II、微粉硅胶(药用级,上海医药工业研究院),甘油(药用级),甲醇为色谱纯,水为自制三重蒸馏水,其余试剂为分析纯。

### 2 方法

**2.1 微球的制备** 称取一定量的丙烯酸树脂 II,用 95%乙醇溶解,备用。将断血流皂苷溶于丙烯酸树脂 II 溶液中,皂苷和丙烯酸树脂 II 按一定比例配成待喷液,加入甘油适量,充分搅匀,再加入微粉硅胶适量,搅拌均匀,得待喷液。将待喷液按进风温度 90℃,进样速度 2.5 mL·min<sup>-1</sup>,雾化器转速 50 r·min<sup>-1</sup>条件进行喷雾干燥,即得微球。

**2.2 评价指标的制定** 外观形态的评分法: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 >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 >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 >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:**喷雾干燥制得的微球占投料量的质量分数。收率越高,表明工艺损耗越少。

**包封率:**微球中实际含药量占载药量的比例。包封率越高,表明药物包封程度越好。

### 2.3 微球中包封率的测定

**2.3.1 断血流皂苷 A 的 HPLC 条件** 日本岛津 LC-10ATVP, SPD-M10AVP 色谱仪, DAD 检测器; Hypersil ODS-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-水(80:20),检测波长 250 nm,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>。

**2.3.2 包封率的测定** 称取微球约 500 mg 置 10 mL 具塞试管中,精密加入蒸馏水 2 mL,摇匀,于 2 500 r·min<sup>-1</sup>超声 10 min,在沉淀物中再精密加入蒸馏水 2 mL,重复操作 3 次,洗去游离药物。在沉淀物中精密加入无水乙醇 4 mL,浸泡 20 min 破球,备用。按 2.3.1 项下的色谱条件进样测定,计算得微球包封率。

**2.4 正交试验设计** 根据预试验的结果,以微球的外观形态(Y<sub>1</sub>)、收率(Y<sub>2</sub>)、包封率(Y<sub>3</sub>)为指标,对最佳处方以 3 因素 3 水平的正交设计来优选喷雾干燥工艺,因素水平见表 1,结果及方差分析见表 2,3。

$$\text{加权评分总分 } Y = Y_1 + 100(Y_2 + Y_3)$$

表 1 断血流皂苷微球喷雾干燥工艺优化的因素水平

水平	A 进风温度 /℃	B 进样速度 /mL·min <sup>-1</sup>	C 雾化器 转速/r·min <sup>-1</sup>
1	70	2.5	30
2	80	4.0	40
3	90	6.0	50

因素 A 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 A<sub>3</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub>。

**2.5 最佳工艺的重复性** 以选定的最佳工艺制备

表2 断血流皂苷微球喷雾干燥工艺优化的正交试验设计

No.	外观形态	收率 /%	包封率 /%	总分
1	3	71.89	88.13	161.24
2	2	71.69	71.56	159.54
3	2	65.98	80.11	166.54
4	2	78.01	86.47	165.54
5	3	30.54	89.03	134.42
6	2	58.94	90.59	163.92
7	4	69.97	97.02	169.61
8	3	56.62	90.25	158.54
9	3	62.36	89.31	167.87

表3 喷雾干燥工艺优化总分方差分析

变异来源	SS	f	F	P
A	206.7	2	19.68	<0.05
B	74.2	2	7.15	
C	49.9	2	4.61	
误差	11.0	2		

$$F_{0.05}(2,2) = 19.0。$$

6批微球,测得其收率为 $(97.53 \pm 2.39)\%$ ,包封率为 $(92.87 \pm 4.2)\%$ ,粒径分布为 $10 \sim 30 \mu\text{m}$ ,占总微球数的60%。用XL30ESEM型扫描电镜扫描观察微球形态,SEM照片显示所得微球分散性良好,粒径分布适宜,表面光滑、致密、无裂隙及孔洞、球形圆整。微球的SEM照片见图1,粒径分布见图2。结果显示微球制备工艺稳定,重现性良好。

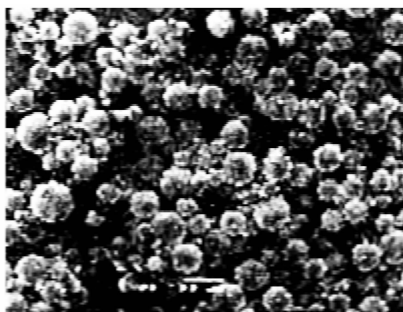


图1 断血流皂苷微球的扫描电镜

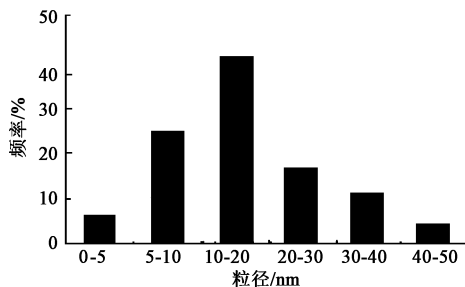
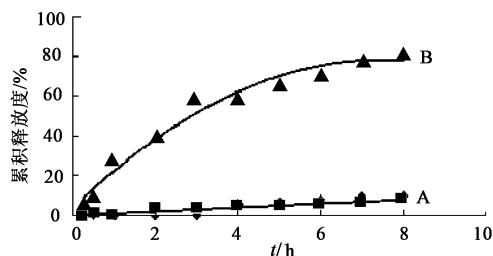


图2 断血流皂苷微球粒径分布

**2.6 微球体外累积释放度的测定** 根据《中国药典》2010年版二部附录释放度测定法中第二法进行测定。用人工胃液、人工肠液2种递质分别测定微

球的释放度。精密称取断血流皂苷微球,分别在2种递质中进行释放度测定,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,温度 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,于设定时间取样,同时补加相同量的稀释液。按2.3.1项下的色谱条件测定释放液中的断血流皂苷A质量浓度。

**2.7 微球体外累积释放度曲线** 断血流皂苷微球在人工胃液中3 h不释药;在人工肠液中1 h内释放不到30%,3 h释药接近60%;此后释药趋于缓慢,8 h释药为80%多。释放曲线见图3。



A. 人工胃液;B. 人工肠液

图3 断血流皂苷微球在不同递质中的释放(37℃)

### 3 讨论

本文采用喷雾干燥法制备断血流皂苷微球,以微球的外观形态、收率及包封率为优化指标,对影响微球制备的主要因素以3因素3水平的正交试验设计优化制备条件。依照获得的最佳技术参数,研制出了分散性良好,粒径分布适宜,表面光滑、致密、无裂隙及孔洞、球形圆整;且收率、包封率较高的载药微球。

体外释放度试验表明断血流皂苷微球在人工胃液中3 h不释药;在人工肠液中1 h内释放不到30%,3 h释药接近60%;此后释药趋于缓慢,8 h释药为80%多。

### [参考文献]

- [1] 彭代银,刘青云,戴敏,等. 荫风轮总苷的一般药理学试验研究[J]. 安徽医药, 2005, 9(7):486.
- [2] Huang Y C, Yeh M K, Chiang C H. Formulation factors in preparing BTM—chitosan microspheres by spray drying method[J]. Inter J Pharm, 2002, 242(1/2):239.
- [3] Desai K G, Park H J. Effect of manufacturing paramete on the characteristics of vitamin cencapsulated tripolyphosphate-chitosan microspheres prepared by spray-drying[J]. J Microencapsul, 2006, 23(1):91.
- [4] Corrigan D O, Healy A M, Corrigan O I. Preparati and release of salbutamol from chitosan and chitosan cospray dried compacts and multiparticulates [J]. E J Pharm Biopharm, 2006, 62(3):295.

[责任编辑 全燕]