

喷雾干燥法制备断血流皂苷微球

陈娇婷, 王妙飞, 张道英
(赣南医学院, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的:探索喷雾干燥技术制备断血流皂苷微球的最佳工艺参数。方法:利用高效液相色谱法测定断血流皂苷 A 含量;以外观形态、载药量和包封率为指标,对进风温度、进样速度、增塑剂种类、药物与囊材比例等因素进行考察。结果:最佳工艺参数为进风温度 90℃,进料速度 2.5 mL·min⁻¹,增塑剂为甘油,药物与囊材比例 1:4。结论:断血流皂苷微球质量符合预期要求;采用喷雾干燥法制备断血流皂苷微球工艺合理、可行。

[关键词] 断血流皂苷;微球;喷雾干燥

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0017-03

Prepared Clinopodii Saponin Microspheres by Spay Drying Method

CHEN Jiao-ting, WANG Miao-fei, ZHANG Dao-ying
(Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the optimum technique parameters on preparing clinopodii saponin microspheres by spray drying technique. **Method:** HPLC were used to determine the content of clinopodii saponin A, Investigate the influence factors with appearance, the loading capacity and entrapment efficiency as indexes, such as inlet temperature, feeding rate, kinds of plasticizer, ratio of drug to coating material. **Result:** The optimum technique parameters was as follows: inlet temperature at 90 °C, feeding rate as 2.5 mL·min⁻¹, kinds of plasticizer was glycerine, ratio of drug to coating material was 1:4. **Conclusion:** Clinopodii saponin microspheres accorded with expected demand. The optimum technique was reasonable, feasible.

[Key words] clinopodii saponin; microsphere; spray drying

喷雾干燥法是流化技术用于干燥的方法,能直接将溶液、乳状液、混悬液等干燥成粉末或颗粒。近年来,国内外应用喷雾干燥法制备微球已有大量文献报道^[1-3],它可以直接将药物与囊材的混合液分散成雾滴并迅速蒸发形成微球,具有干燥速率高、时间短、产品分散性和溶解性良好、纯度高、易于工业化生产等诸多优点。

断血流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 的地上部分,为常用的妇科止血药之一,其发挥药效的主要成分为皂苷(断血流皂苷)、黄酮类化合物。因断血流皂苷对胃黏膜有较大的刺激性,为了提高其药效并降低副作用,将其制成微球。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,采用喷雾干燥法制备断血流皂苷微球,以外观形态、载药量、包封率为指标,对进风温度、进样速度、增塑剂种类、药物与囊材比例等因素进行考察,优化工艺。

1 材料

TG328B 型分析量天平(上海天平仪器厂),BP211D 型电子天平(德国赛多利斯),日本岛津 LC-10ATVP 型高效液相色谱仪(包括 DAD 检测器),Buchi-290 小型喷雾干燥器(上海高和生物工程有限

[收稿日期] 20101209(002)

[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: 15870715767, E-mail: chenjiaoting80119@126.com

公司), XL30ESEM 型扫描电镜 (Philips), 断血流皂苷 A 对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110782-200301), 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)。

2 方法与结果

2.1 微球的制备 称取一定量的囊材, 用 95% 乙醇溶解并配成不同浓度, 备用。将断血流皂苷溶于囊材溶液中, 皂苷和囊材按一定比例配成待喷液, 加入增塑剂适量, 充分搅匀, 再加入抗黏剂适量, 搅匀后进行喷雾干燥。

2.2 评价指标 采用电子扫描观察微球的外观特征, 并量取粒径范围。在视野中取微球数目不少于 500 粒为一样本, 以一定范围内的微球数目除以总数得其频率, 以频率对相应粒径作直方图。微球以圆球形, 无黏连, 粒径在 10 ~ 30 μm 为佳。载药量指每克微球中的含药量。载药量越高, 实际服用剂量越小。包封率指微球中实际含药量占载药量的百分比。包封率越高, 表明药物包封程度越好。

2.3 微球的形态及粒径分布 采用 XL30ESEM 型扫描电镜观察得大部分微球为圆球形, 表面光滑, 无黏连, 粒径约在 10 ~ 30 μm , 约占总微球数的 63%。外观形态见图 1, 粒径分布见图 2。

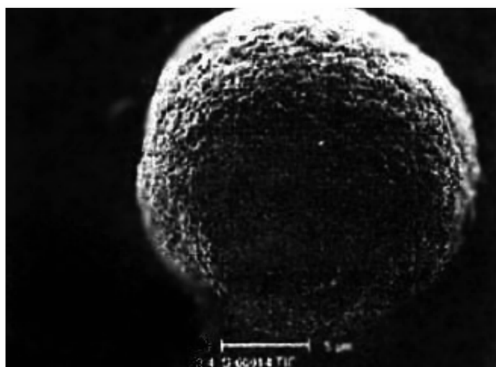


图 1 微球电镜扫描

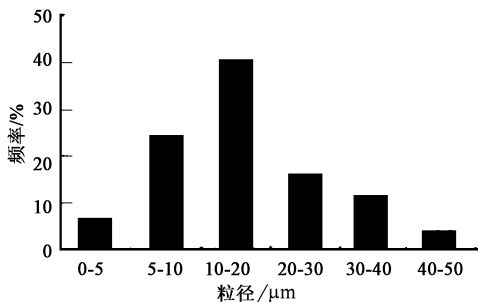


图 2 粒径分布

2.4 微球中载药量和包封率的测定

2.4.1 断血流皂苷 A 的 HPLC 测定

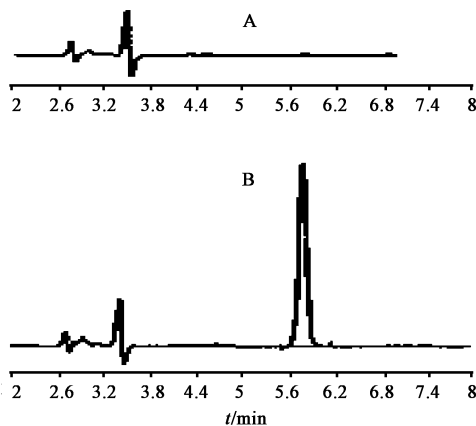
2.4.1.1 色谱条件 Hypersil ODS- C_{18} 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm), 流动相 甲醇-水 (80:20), 检测波长 250 nm, 流速 1.0 mL \cdot min⁻¹。

2.4.1.2 方法学考察 取 0.051 4 g \cdot L⁻¹ 的断血流皂苷 A 对照品溶液, 分别进样 1, 5, 8, 10, 15, 20, 30 μL 。按 2.4.1.1 的色谱条件进行测定, 得标准曲线方程 $Y = 2 \times 10^6 X + 9 \times 10^2$ ($r = 0.9999$), 断血流皂苷 A 在 0.051 4 ~ 1.542 μg 进样量与峰面积线性关系良好。

取同一断血流皂苷 A 对照品溶液, 连续测定 6 次, RSD 0.32%, 表明具有良好的精密度。

精密称取断血流皂苷 A 对照品 2.00, 3.00, 4.00 mg, 按处方量加入辅料, 用无水乙醇溶解, 配成高、中、低 3 种不同质量浓度溶液, 然后按 2.4.1.1 的色谱条件进行测定, 得加样回收率分别为 102.53%, 97.65%, 104.00%。

2.4.2 微球载药量的测定 称取微球约 500 mg 置 25 mL 量瓶中, 加入蒸馏水 4 mL, 浸泡 1 h 破球, 用无水乙醇定容。超声 10 min 后静置 1 h, 摇匀后取适量 2 500 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min, 精密吸取上清液 2 mL, 置 5 mL 量瓶中, 用无水乙醇定容, 备用。按 2.4.1.1 项下的色谱条件测定微球中断血流皂苷 A 含量。图 3 为空白微球与载药微球的 HPLC, 可见辅料对药物的测定无干扰。根据载药量 = (微球总药量 / 微球总量) \times 100%, 计算得微球平均载药量为 29.57% ($n = 3$)。



A. 空白微球; B. 载药微球

图 3 空白微球与载药微球的 HPLC

2.4.3 包封率的计算 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⁻¹ 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 2.4.1.1 项下的色谱条件进样测定,计算得微球平均包封率为 87.6%。

$$\text{包封率} = \frac{\text{微球包封的药物量}}{\text{微球载有的药物量}} \times 100\%$$

2.5 影响因素

2.5.1 进风温度 分别考察进风温度为 70,80,90,105 ℃ 时制得的微球外观。结果表明,进风温度过低,液滴未完全干燥便粘在干燥腔壁上,大大降低粉末收率,且极易堵塞喷嘴,造成喷雾中断。进风温度过高,液滴表面溶剂快速挥发,球内外温度尚未平衡时便形成硬球壳,残余溶剂包于球内,进一步的快速挥发可使球壳破裂。因此选择进风温度为 90 ℃。

2.5.2 进样速度 进样速度快慢会影响微球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,制得微球,考察不同进样速度对微球成型的影响,见表 1。结果表明,进样速度越大,粒径越小。综合考虑后选择进样速度为 2.5 mL·min⁻¹。

表 1 进样速度对粒径的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

进样速度/mL·min ⁻¹	平均粒径/ μm
2.5	18.5 ± 6.5
4.0	11.5 ± 4.8
6.0	6.5 ± 5.8

2.5.3 增塑剂种类 分别考察以邻苯二甲酸二甲酯、蓖麻油、甘油作为增塑剂的微球外观。结果表明,前两者所得微球表面粗糙,而甘油作增塑剂所得微球表面较光滑,略有粗糙。因此,选择甘油为增塑剂。

2.5.4 药物与囊材比例 分别考察断血流皂苷与囊材比例为 1:2,1:3,1:4,1:6,1:8 时制得的微球质量,结果见表 2。随着药物与囊材比例的递增,平均粒径和包封率逐渐增加,载药量呈递减趋势。综合考虑,选择药物与囊材比例为 1:4。

2.6 验证实验 按 2.5 项下优选条件,在进风温度 90 ℃、进样速度 2.5 mL·min⁻¹、甘油为增塑剂、药物与囊材比例 1:4 条件下制得断血流皂苷微球,共 3 批。所得 3 批微球的外观形态大部分为圆球形、表面光滑、无黏连,粒径在 10 ~ 30 μm 的微球约占总数

表 2 药物与囊材比例对微球质量的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

No.	药物与囊材比例	平均粒径/ μm	载药量/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	包封率/%
1	1:2	7.8 ± 3.9	108.12 ± 4.11	91.56 ± 0.65
2	1:3	15.8 ± 4.7	79.45 ± 3.04	91.45 ± 5.12
3	1:4	26.1 ± 5.8	54.98 ± 3.12	92.87 ± 4.2
4	1:6	44.1 ± 2.9	31.25 ± 1.85	95.01 ± 4.8
5	1:8	73.4 ± 5.6	25.97 ± 3.04	99.64 ± 2.10

的 62%,平均粒径为 (21.3 ± 4.5) μm ;载药量依次为 54.69,53.54,57.78 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$;包封率分别为 96.98%,91.43%,94.01%。

3 讨论

断血流皂苷微球化的方法主要有单凝聚法、复凝聚法和喷雾干燥法,采用不同方法所得产品外观形态、载药量、包封率和生产效率不同。喷雾干燥法干燥时间短,生产效率高,操作控制方便,适用于连续化工业生产,故本实验采用该法进行制备微球。

有报道认为出风温度是主要影响因素,但从实验过程来看,出风温度同时受到加料速度、旋风分离气压差、进风温度、物料性质等多方面的影响,故在设计实验时未把出风温度作为因素考察,而重点考察了进风温度。进风温度低于 70 ℃,液滴未完全干燥易黏壁降低收率,同时极易引起喷嘴堵塞。而温度太高易引起球壳破裂,降低包封率,故进风温度的选择对微球成型尤为重要。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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]