

黄芩苷微囊的制备及体外评价

崔明宇¹, 王艳¹, 孙志伟¹, 马英丽^{1*}, 李晓宁²

(1. 黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:以明胶为囊材,优选黄芩苷微囊的制备工艺。方法:采用单凝聚法,以载药量为评价指标,利用均匀设计法优选微囊的最佳制备条件。结果:囊心囊材比为 1:2,温度 45 ℃,转速 550 r·min⁻¹。结论:微囊制备工艺稳定、粒径分布及溶出符合要求。

[关键词] 黄芩苷;微囊;单凝聚法;均匀设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0033-03

Preparation and *in vitro* Evaluation of Baicalin Microcapsule

CUI Ming-yu¹, WANG Yan¹, SUN Zhi-wei¹, MA Ying-li^{1*}, LI Xiao-ning²

(1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The 2nd Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine Heilongjiang, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To study the preparation method for baicalin microcapsule using gelatin gum as sealing materials. **Method:** Baicalin microcapsule was prepared by simple coacervation method. The uniform design was adopted to optimize the preparation procedure with drug loading as evaluation indexes. **Result:** The optimum preparation technique of baicalin microcapsule was: the ratio of core material to coating material was 1:2; the temperature of encapsulation was at 45 ℃ and the stirring speed was 550 r·min⁻¹. **Conclusion:** The results showed that baicalin microcapsule had appropriate diameter, distribution of microcapsule particles size and the dissolution meets the requirements.

[Key words] baicalin; microcapsule; simple coacervation; uniform design

黄芩苷(baicalin)为黄酮类化合物,主要来源于唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,具有抗菌、抗病毒、抗炎和抗过敏的药理作用,新近研究发现其具有抗肺炎衣原体所致的动脉粥样硬化作用,对缺血再灌注损伤的大脑和心肌、不同原因引起的肝损伤均具有保护作用,能显著促进成纤维细胞增殖,对人牙周膜成纤维细胞也具有保护作用,

在体外对某些寄生虫均有明显的抑制和杀灭作用,可见黄芩苷在临床上具有广泛的药理活性^[1]。黄芩苷在酸性条件下稳定性较好,在碱性条件下稳定性较差,生物样品中的稳定性也较差。本实验尝试采用单凝聚法制备黄芩苷微囊,使其在体内缓慢释放,以提高其在体内的稳定性,同时还具有一定的矫味作用。

1 材料

756PC 紫外分光光度计(上海),Motic BA400 光学显微镜(上海浦东物理光学仪器厂),AB-204N 电子分析天平(上海),DF-101Z 集热式恒温电磁搅拌器(郑州长城科工贸公司)。

黄芩苷对照品(购自中国药品生物制品检定所,批号 715-8501),黄芩苷(含量 85%,购自武汉远城科技发展有限公司),明胶(天津市化学试剂一厂),

[收稿日期] 20110112(002)

[基金项目] 黑龙江省科技计划项目(QC04C19),黑龙江中医药大学校基金项目(200719)

[第一作者] 崔明宇,从事中药活性成分及药物动力学研究, Tel: 0451-82196183, E-mail: cuimingyu2002@yahoo.com.cn

[通讯作者] *马英丽,教授,博士生导师, Tel:0451-82196178, E-mail:mylt666@sina.com

异丙醇(天津市富宇精细化工公司),正己烷(天津市富宇精细化工公司),液状石蜡(天津市富宇精细化工公司),Span-60(天津科密欧试剂公司)。

2 方法与结果

2.1 微囊制备方法^[2-4] 精密称取明胶 4 g,加蒸馏水 20 mL 溶胀 30 min,保温溶解,按心材比加入黄芩苷原料,充分搅拌,保温备用,取液体石蜡 50 mL 加司盘-60 1 g 溶解,在一定转速下,将含药明胶溶液以线状加入到液体石蜡中,边加边搅拌,5 min 后,迅速冷却至 4 ℃ 以下,搅拌 20 min,加甲醛 20 mL 固化,然后以异丙醇 40 mL 脱水,冰箱放置 24 h,抽滤,先以少量异丙醇洗涤,再用正己烷洗涤,抽干,烘箱 40 ℃ 干燥,得到淡黄色黄芩苷微囊。

2.2 均匀设计法优选微囊工艺 预试验经单因素考察确定囊心与囊材的质量比、成囊温度、搅拌速度为微囊载药量和包封率的主要影响因素,每个因素取 6 个水平选择均匀设计 $U_6(6^4)$ 进行试验,见表 1。以载药量为评价指标,优选黄芩苷微囊最佳制备条件。均匀设计安排及结果见表 2。

表 1 微囊工艺均匀设计因素与水平

水平	心材比	温度/℃	转速/ $r \cdot \min^{-1}$
1	1:2	45	550
2	1:2.5	50	600
3	1:3	55	650
4	1:3.5	60	700
5	1:4	65	750
6	1:4.5	70	800

表 2 微囊工艺均匀设计 $U_6(6^4)$ 试验安排

No.	心材比	温度/℃	转速/ $r \cdot \min^{-1}$	载药量/%	包封率/%
1	1:2	50	650	25.89	67.67
2	1:2.5	60	800	19.81	58.70
3	1:3	70	600	18.47	59.23
4	1:3.5	45	750	16.00	70.23
5	1:4	55	550	14.49	63.34
6	1:4.5	65	700	10.81	53.39

试验中发现,搅拌速度对粒径影响较大,转速增大包封率与载药量降低。优选微囊工艺条件以包封率为评价指标较多,但黄芩苷微囊均匀设计试验结果表明不同条件制备的黄芩苷微囊均具有较高的包封率,而载药量较低且差异较大,因此本试验采用载

药量为评价指标进行数据处理,优选最优工艺。

利用均匀设计软件 3.00 进行数据处理,以载药量为评价指标建立回归方程 $Y = 45.9 - 5.43X(1) - 0.0686X(2) - 0.01X(3)$ ($R = 0.9933$)。 $F_t = 49.31, P < 0.05$, 回归方程显著。

最优条件为心材比 1:2,成囊温度 45 ℃,转速 $550 r \cdot \min^{-1}$ 。以最优条件进行验证试验 ($n = 3$),测得黄芩苷微囊载药量 26.67%,包封率 74.30%。可见,按优化后条件制备的黄芩苷微囊其载药量和包封率明显高于均匀设计组。

2.3 微囊含量测定

2.3.1 标准曲线的制备 精密称取黄芩苷对照品适量,用人工肠液定容到 25 mL 量瓶中,配成 $101 mg \cdot L^{-1}$ 的对照品溶液。精密吸取黄芩苷对照品溶液 1, 1.5, 2, 2.5, 3 mL 定容至 25 mL 量瓶中,在 278 nm 下测定其吸光度,以质量浓度为横坐标 (C),吸光度为纵坐标 (A),进行线性回归,得回归方程 $A = 0.0608C - 0.0152$ ($R^2 = 0.998$),结果表明黄芩苷在 $4.04 \sim 12.12 mg \cdot L^{-1}$ 线性关系良好。方法学考察表明该方法稳定可靠。

2.3.2 微囊载药量及包封率测定 精密称取黄芩苷微囊适量于 25 mL 量瓶中,加入人工肠液 10 mL,超声 20 min,定容,在 278 nm 处测定吸光度,计算药物的载药量和包封率。

微囊载药量 = 微囊中药物质量/微囊质量 $\times 100\%$; 微囊包封率 = 微囊质量 \times 载药量/投药量 $\times 100\%$

2.4 微囊形态及粒度分布 室温下取微囊少许于载玻片上,滴少量液体石蜡,电子显微镜下观察微囊形态,微囊肉眼观察呈淡黄色粉末,显微镜下观察微囊形态饱满,分散性好,见图 1;另取 80, 100, 120, 140, 180 目《中国药典》统一标准筛,将微囊分别过筛称重,以各粒径范围内微囊质量比绘制粒径分布图。由图 2 可看出微囊粒径分布集中程度比较好,基本呈正态分布,60% 以上分布在 $125 \sim 180 \mu m$ (80 ~ 120 目)。

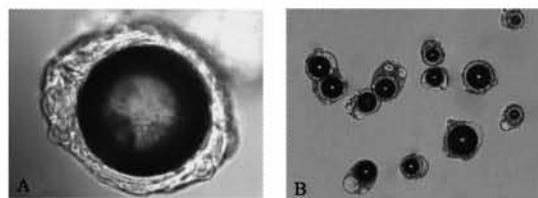


图 1 微囊电子显微镜下形态
A. 10×100 ; B. 10×10

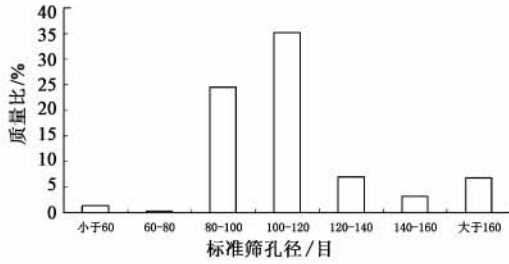


图2 微囊粒径分布

2.5 体外溶出试验 精密称取黄芩苷微囊适量,按《中国药典》2005年版二部,溶出度测定第二法浆法进行溶出测定,释放介质为 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液,转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$, 于 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 h 分别取样 5 mL, 同时补充等体积新鲜释放介质, 样品经 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 测定样品溶液吸光度, 计算药物质量浓度, 按以下公式求算黄芩苷微囊在人工肠液中累计释放率。其中, C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$); m 为称取的微囊质量 (mg); R 为微囊中药物质量分数。见图 3, 药物的释放速度较慢, 说明黄芩苷微囊化后具有一定的缓释作用。

$$\text{累积释放} = \frac{C_n \times 900 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{m \times R \times 1000} \times 100$$

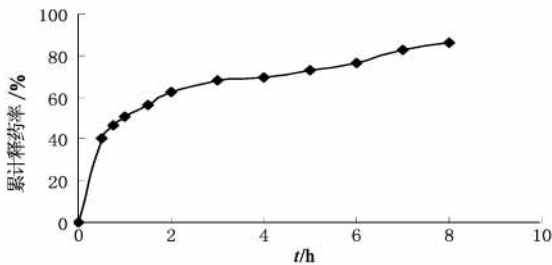


图3 微囊体外释放

3 讨论

用单凝聚法制备微囊, 所制得的黄芩苷微囊, 包封率及载药量较高, 粒径分布范围集中, 显微镜下观察, 粒径圆整, 分散性好。黄芩苷微囊于室温并暴露空气中存放 6 个月, 未发生质量变化, 稳定性良好, 说明单凝聚法适合进行黄芩苷微囊的制备。

在优选微囊制备工艺时, 以载药量为评价指标, 而文献报道中多以包封率为评价指标, 试验中我们发现在具有较高包封率的情况下, 以载药量为评价指标可同时获得具有较高包封率和载药量的工艺条件, 可见评价指标的选择对工艺条件的优选非常关键; 同时也可以采取载药量和包封率同时作为评价指标, 根据实验确定载药量和包封率各自相应的权重系数, 然后采用多指标综合评分的方法计算出评价指标后, 再进行数据处理, 优选出最佳工艺, 在今后的实验中将进行此方面的探索, 使微囊制备工艺优化评价指标更科学化。

[参考文献]

- [1] 文敏, 李雪. 黄芩苷药理作用研究新进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 158.
- [2] 崔福德. 药剂学. 第 6 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 399.
- [3] 李可意, 林强. 双嘧达莫缓释微囊的制备与体外评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1678.
- [4] 汪丽芬, 陈亚军. 盐酸黄连素肠溶微囊的制备及评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(4): 312.
- [5] 中国药典. 二部 [S]. 2005: 附录 75.

[责任编辑 全燕]