

文章编号: (2009)04-0282-08

喷雾干燥法制备桃金娘油肠溶微囊

曾雪萍, 李 可, 唐 星

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 以丙烯酸树脂 号为囊材制备桃金娘油肠溶微囊。方法 桃金娘油按照不同处方分别制备成 O/W 乳液(E 法)和加液研磨被 β -环糊精固化吸附(C 法)后, 采用喷雾干燥法制备肠溶微囊。考察微囊的外观形态、粒径分布、载药量和包封率以及体外释放。结果 喷雾干燥法制备的微囊均呈细粉状; C 法所制微囊的平均粒径为 $11.12 \mu\text{m}$, 载药量为 $(9.4 \pm 0.1)\%$, 包封率为 65.7% ; E 法其最优处方所制微囊的平均粒径为 $7.15 \mu\text{m}$, 载药量为 $(7.5 \pm 0.3)\%$, 包封率为 40.5% 。微囊在模拟胃液中 2 h 基本无释放, 在 $\text{pH}=6.8$ 的缓冲盐溶液中 90 min 均释放 80% 以上。

结论 环糊精固化吸附后能较明显增加微囊的载药量和包封率。两种方法制得的微囊均有肠溶特性, 在 $\text{pH}=6.8$ 的缓冲盐溶液中释放符合零级释放规律。

关键词: 药剂学; 桃金娘油; 肠溶微囊; 喷雾干燥法; 丙烯酸树脂; β -环糊精

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

桃金娘油是从金娘科桃金娘属植物桃金娘(*Myrtus communis*)中分离得到的挥发精油成分, 具有一定的刺激性气味, 主要由 α -蒎烯、柠檬烯和 1,8-桉叶素等3种单萜组成。现上市的制剂为德国保时佳大药厂开发的肠溶软胶囊剂, 临床用于急慢性鼻窦炎、急慢性支气管炎、慢性肺梗阻、分泌性中耳炎等症的治疗^[1-4]。Venkatesh等^[5]对桃金娘油肠溶软胶囊的药物动力学研究显示, 桃金娘油在人体胃肠道吸收中没有特别明显的吸收部位, 表明桃金娘油肠溶制剂在治疗时间上更有优势。

将精油固化增加其稳定性是目前中药现代化研究的重要方向之一, 固化精油的技术有: 微型包囊技术、包合技术、固体分散技术等^[6-9]。其中, 微型包囊技术具有一定的靶向性, 可以提高中药的缓释、控释能力, 易于实现工业化, 挥发油固化后易于保存等优点。目前喷雾干燥法制备挥发油微囊的方法是: 先将挥发油乳化^[10], 形成较稳定的乳液后再进行喷雾干燥制成微囊剂。本文作者以丙烯酸树脂 (eudragit) 为囊材, 采用两种方法对标准桃金娘油进行前处理, 再采用喷雾干燥法制备桃金娘油肠溶微囊。方法一是采用常规的喷雾干燥法: 将桃金娘油进行初乳化后再进行喷雾干燥制备其肠溶微囊, 方法二是将桃金娘油经环糊精固化吸附后再进行喷雾干燥制备微囊, 以期能为喷雾干燥法制备挥发油微囊提供一种新方法。

1 仪器与试药

DF 101S集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); SMA-0.75型实验室篮式研磨机(上海索祥机电设备制造有限公司); 乳匀机; 实验性喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司); JSM-6301F扫描电子显微镜(JEOL公司); LS230型激光粒度测定仪(美国Beckman公司); 福立9790气

收稿日期: 2009-03-02

作者简介: 曾雪萍(1984-), 女(汉族), 四川泸州人, 药剂硕士研究生, E-mail zxp456@163.com; 唐星(1964-), 男(汉族), 陕西西安人, 教授, 博士, 博士生导师, 现主要从事药物制剂的研究与开发, Tel. 024-23986343, E-mail tangpharm@sina.com。

相色谱仪(温岭市福立分析仪器有限公司); α -萜烯、柠檬烯、1,8-桉叶素(福建梅林香料有限公司);丙烯酸树脂(连云港万泰医药材料有限公司); β -环糊精(陕西礼泉化工实业有限公司)。

2 方法与结果

2.1 微囊的制备

2.1.1 乳化后喷雾干燥制备微囊(E法)

称取适量 eudragit, 在水浴 40 下溶解于一定浓度的氨水(0.06 kg·L⁻¹ 的 eudragit 溶液 200 mL 加入浓氨水 8 mL)中,充分溶解并排除气泡后按照不同处方比例,在 40 将桃金娘油用乳匀机以 8 000 r·min⁻¹ 转速搅拌下缓慢加入囊材溶液中,完毕,搅拌 3 次,每次 5 min,得到乳白色初乳;向黏稠的初乳液中加入一定量的微粉硅胶(0.01 kg·L⁻¹),搅拌均匀后喷雾干燥即得微囊粉末。喷雾干燥条件:进风温度 110, 出风温度 80, 进样流量 4 mL·min⁻¹, 风机功率 4 M³·min⁻¹。处方组成见表 1 中 A、B、C。

2.1.2 β -CD 吸附后喷雾干燥制备微囊(C法)

按表 1 中各处方比例将桃金娘油加入到质量浓度为 0.12 kg·L⁻¹ 的 β -CD 水混悬液中,在 1 500 r·min⁻¹ 高速运转的篮式研磨机中研磨 2 h。将研磨后的混悬液和完全溶解的质量浓度为 0.06 kg·L⁻¹ 的 eudragit 囊材溶液(0.06 kg·L⁻¹ 的 eudragit 溶液 200 mL 加入 8 mL 浓氨水)等体积混合,搅拌均匀,喷雾干燥制得微囊粉末。处方组成见表 1 中 D、E、F。

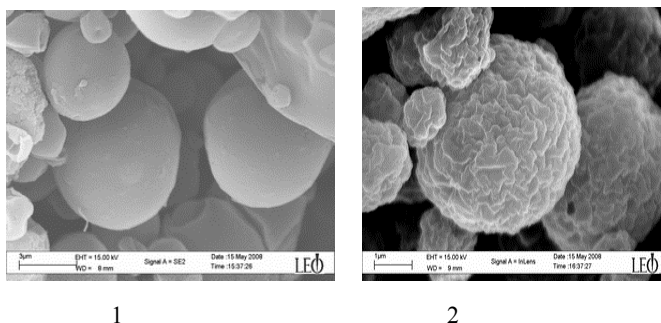
Table 1 The composition of different pre-processing formulations

Formulation	Method E			Method C		
	A	B	C	D	E	F
eudragit : oil/(m/m)	2 : 1	4 : 1	6 : 1	-	-	-
β -CD : oil/(m/m)	-	-	-	1 : 1	3 : 1	6 : 1

2.2 微囊性能研究

2.2.1 微囊形态与粒径

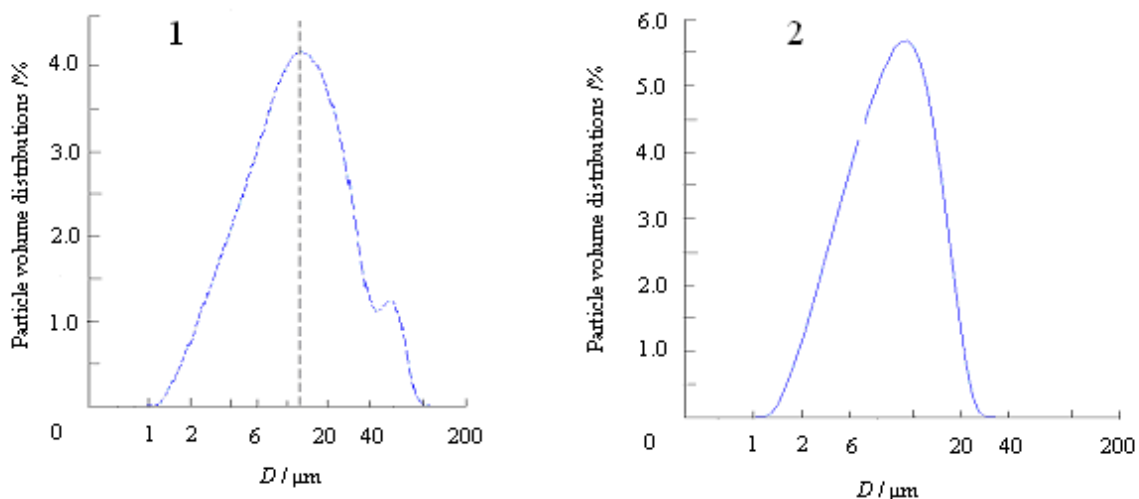
取喷干后的微囊粉末适量,置铜台双面胶带上,涂布均匀。用 EikoIB 25 离子镀膜仪溅金,用 JSM-6301F 型扫描电子显微镜(SEM)在 10 kV 观察微球的形状、大小和表面形态。结果见图 1。E 法制备的微囊表面光滑,但有大块碎片,喷干粉末呈油性粉末状,流动性较差;C 法制备的微囊表面凹凸不平,但流动性好。



1: formulation B prepared by method E; 2: formulation E prepared by method C

Fig. 1 Scanning electron microscopy of the microcapsules prepared by method E and C

用Beckman Coulter LS 230激光粒度仪对各种方法喷干制得的微囊粉末进行粒径测定。样品粉末缓慢加入样品池中,测定 90 s。粉末体积粒径分布以 10%、50% 和 90% (分别表示为: $d_{[v,10]}$ 、 $d_{[v,50]}$ 、 $d_{[v,90]}$) 直径和平均粒径(D)计,另外,引入“跨度”(Span)作为粒径分布的衡量指标,其值可根据粒径分析结果中的 $d_{[v,10]}$ 、 $d_{[v,50]}$ 、 $d_{[v,90]}$ 三个值进行计算,公式为 $\text{Span} = (d_{[v,90]} - d_{[v,10]}) / d_{[v,50]}$ 。跨度越大,表明粒径分布越不均匀。粒度分布曲线见图 2,结果见表 2。



1: formulation B prepared by method E ; 2 : formulation E prepared by method C

Fig. 2 The particle size distributions of the microcapsules prepared by method E and C

Table 2 The particle size distributions of the microcapsules prepared with different formulations

Formulation	$d_{[v,10]}$	$d_{[v,50]}$	$d_{[v,90]}$	$D/\mu\text{m}$	Span
A	3.58	11.82	35.45	11.56	2.7
B	3.52	11.25	35.77	11.12	2.87
C	3.2	10.28	32.05	10.15	2.81
D	2.98	6.21	15.62	6.12	2.04
E	2.97	7.3	14.92	7.15	1.64
F	2.85	7.25	14.65	7.1	1.63

由图 2 可见,E 法粒径分布图中出现了肩峰粒径,可能是因为加入的微粉硅胶影响了其粒径分布,比 C 法制备的微囊粒径大,不如 C 法微囊粒径均匀。

2.2.2 粉末休止角

采用固定圆锥法测定粉末的休止角,使用的圆盘直径为 1.5 cm。若喷干制得微囊粉末的流动性较差,则可向其中加入一定量的微粉硅胶再进行测定。测定结果见表 3。结果可知采用 C 法制备的微囊流动性明显优于 E 法制备的微囊。

Table 3 The angle of repose of microcapsules prepared with different formulations

Parameter	Formulation					
	A	B	C	D	E	F
Mass of SiO ₂ /(m/m)	0.2	0.2	0.2	-	-	-
Angle of repose/°	48	47	49	38	38	39

2.3 微囊中桃金娘油的含量测定

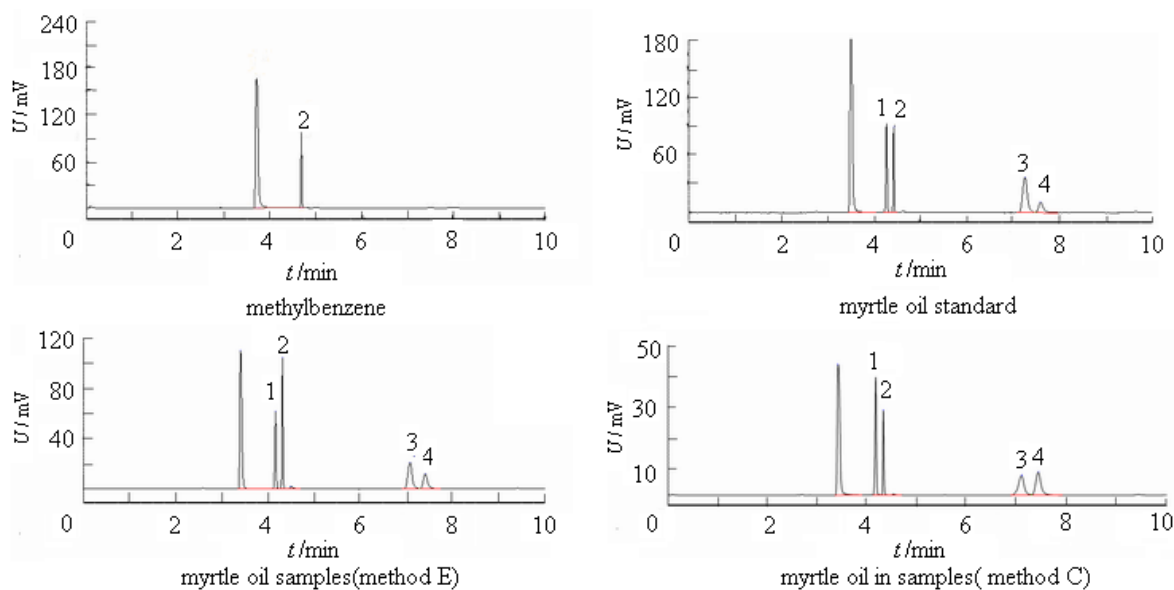
2.3.1 顶空进样-GC色谱条件

色谱条件：100 mL 顶空进样小瓶(V_g/V_l 为 1.5)；平衡时间为 120 min；平衡温度为70 。GC色谱条件为色谱柱：PEG20M (30 m ×0.25 mm ×0.25 μm)；进样口温度：220 ；FID 检测器温度：220 ；柱温：70 ；氮气流速：31 mL·min⁻¹；氢气流速：30 mL·min⁻¹；空气流速：400 mL·min⁻¹；分流比：100：1；进样量约 1 mL。选取质量浓度为 0.8 mg·mL⁻¹的甲苯乙醇溶液为内标溶液。

测定方法：称取样品适量置于100 mL顶空小瓶中，加入 40 mL pH=6.8 的缓冲盐溶液和 1.0 mL 内标溶液，密闭，超声振荡 30 min 后转移至水浴锅中，在 70 水浴条件下平衡120 min。取平衡后上部空气 1 mL 快速进样。记录峰面积，按内标法计算。以 α-蒎烯、柠檬烯、1,8-桉叶素 3 种单萜成分含量总和为桃金娘油的含量。

2.3.2 标准曲线的绘制

配置一定浓度的混合对照品乙醇溶液，取对照品溶液 1.0 mL 和内标溶液 1.0 mL 置于 100 mL 顶空小瓶中，加入 40 mL pH=6.8 的缓冲盐溶液，按照测定方法进行测定。分别得到得 3 种单萜的标准曲线方程。α-蒎烯的线性方程为： $y=0.3681x-0.9259$ 。在2.99 ~ 59.9 mg·mL⁻¹ 线性关系良好，相关系数 $r=0.9991$ ；柠檬烯的线性方程为： $y=0.1269x+0.9383$ ，在6.00 ~ 120.1 mg·mL⁻¹线性关系良好，相关系数 $r=0.9985$ ；1,8-桉叶素的线性方程为： $y=0.1068x-0.247$ ，在9.02 ~ 180.3 mg·mL⁻¹线性关系良好，相关系数 $r=0.9990$ 。GC色谱结果见图 3 所示。



1: α-pinene; 2: methylbenzene; 3: limonene ; 4: 1,8-cineol

Fig. 3 The GC chromatograms of myrtle oil sample

2.4 载药量和包封率的测定

按照文献[11]中的公式进行计算：载药量 = $m_1/m \times 100\%$ (m_1 为一定量微囊中所包裹的挥发油质量； m 为微囊的质量)。包封率 = $m_1/m_2 \times 100\%$ (m_1 为一定量微囊中所包裹的挥发油质量； m_2 为相同质量微囊中所投入的挥发油的质量)。

各处方测定结果见表 4。结果显示，E 法喷雾干燥制备微囊的载药量最高值为 7.5%，而用环糊精吸附后再制备微囊的载药量能提高到 10% 左右，且包封率可增加至 50% 以上，说明用 C 法制备的微囊的载药量和包封率均较直接乳化法制备的微囊高。

Table 4 The drug loading capacity of microcapsule prepared by different formulations($n=3$)

Parameter	Formulation					
	A	B	C	D	E	F
Drug loading capacity / %	3±0.3	7.5±0.3	3.8±0.1	10.2±0.2	9.4±0.1	5.6±0.1
Encapsulation efficiency / %	9.6	40.5	27.9	30.6	65.7	72.7

2.5 药物在模拟胃肠液中释放量的测定

参照 2005 版《中华人民共和国药典》中模拟胃液的方法(pH=1.2 的 盐酸水溶液) 配制模拟胃液。量取 50 mL 盐酸溶出介质置于烧杯中，水浴加热至 37℃，称取适量微囊(含桃金娘油约 10 mg) 加入溶出介质中，在 200 r·min⁻¹ 的磁力搅拌下搅拌释放药物，在 120 min 时取溶出介质 10 mL 测定释放量；向溶出介质中加入质量分数为 1% 的氢氧化钠溶液调 pH=6.8，同时加入 37℃、pH=6.8 的磷酸盐缓冲液至体积为 200 mL，在 200 r·min⁻¹ 的磁力搅拌下搅拌释放药物，分别在 130、150、180、210、240、300 min 取出溶出介质各 10 mL，同时补充相同温度的磷酸盐缓冲液 10 mL。按照含量测定方法测定释放量。各处方溶出曲线见图 4。累积释放百分率： $Q\% = \text{释放量} / (M \times \text{载药量}) \times 100\%$ 。

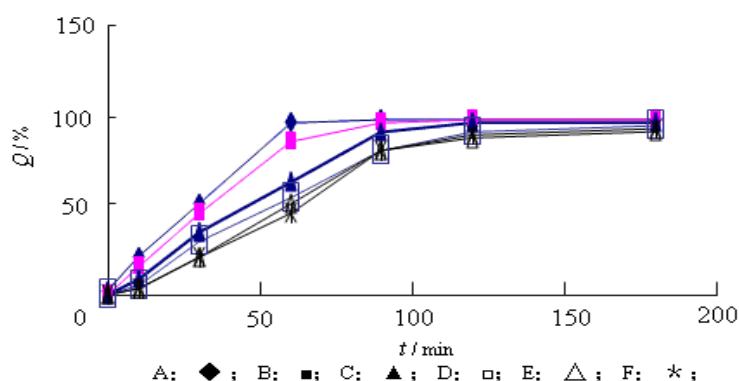


Fig. 4 The dissolution profiles of microcapsules prepared with different formulations at pH = 6.8

各处方制备的微囊在人工肠液中药物在 90 min 时的累积释放量的结果，用零级模型对释放量进行拟合，结果见表 5。

Table 5 The regression equations of the dissolution of myrtle oil from microcapsules

Formulation	Zero order	<i>r</i>
A	$Q=1.55t+3.07$	0.999 0
B	$Q=1.42t+1.08$	0.999 6
C	$Q=1.06t+0.07$	0.995 9
D	$Q=0.92t-0.83$	0.993 3
E	$Q=0.86t-2.37$	0.995 0
F	$Q=0.79t-2.21$	0.994 7

根据试验结果可得知，各处方在模拟胃液盐酸溶液中的累积释放量均没超过 1%，而在模拟肠液中，90 min 时微囊释放度均达到 80% 以上。乳化后直接喷雾干燥所得微囊在前期释放速度比吸附后喷雾制备的微囊快，且 3 h 累积释放百分率也较大。

3 讨论

a. 用两种方法制备的各处方微囊中，当囊材和桃金娘油的比例为某一值时，载油量和包封率均有个较理想值。E 法各处方中囊材和桃金娘油的质量比为 4:1 时，最优处方为 B。C 法制备的微囊中，当环糊精和桃金娘油的质量比为 3:1 时，最优处方为 E。这是因为当囊材和囊心物的比例较小时，囊材的厚度较小，机械强度较低，在喷雾干燥形成的雾滴时囊心物受到囊材的保护作用较弱，容易造成破囊，载药量和包封率均较低；当两者比例过大时虽然包封率有所增加，但其载药量却随之减小。

在电镜照片中发现 E 法制备微囊的碎片较 C 法的多。E 法制备的微囊在喷干前，桃金娘油作为油相在高速搅拌力作用下同囊材氨水溶液进行简单乳化得到 O/W 型的初乳，油滴粒径较小，喷干时挥发油仅受到囊材的保护，易造成破囊。C 法制备的微囊载油量和包封率上均较 E 法制备的微囊高，这说明在与环糊精研磨时部分挥发油进入环糊精内部囊腔，在较高喷雾干燥温度下挥发油还受到环糊精的保护，破囊几率减小，故载油量提高。

b. 用两种方法制备的微囊，桃金娘油在微囊中的状态不一样，见图 5 所示。因此两者的释放速率有明显的差异，但其释放行为基本一致。这主要是由囊材和囊心物的性质所决定的。丙烯酸树脂是甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1)聚合物，为阴离子聚合物结构中的羧酸基团在酸性环境下不发生解离，大分子保持卷曲状态，pH 值升高，羧酸基团解离，卷曲分子伸展发生溶剂化。在纯水和稀酸溶液中它对水分子的渗透有一定的抵抗作用。这样能够保证制备的微囊在酸溶液中 2 h 不释放，而在 pH=6.8 的缓冲溶液中能够释放，保证了微囊的肠溶特性。通过拟合后发现它们的释放模型均较符合零级释放过程。

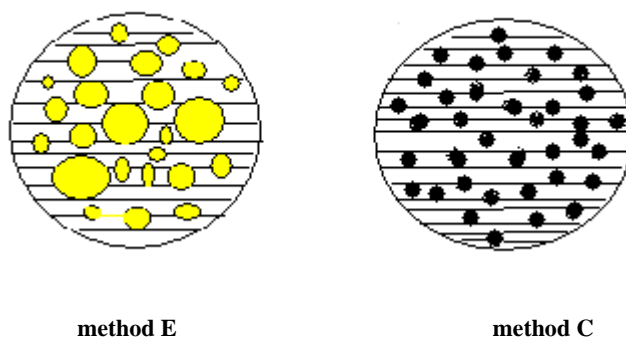


Fig.5 Structure scheme of the microcapsule prepared by method E and method C

通常微囊的释药机制有扩散释放和溶蚀释放两种。桃金娘油中 3 种主要成分均为单萜类化合物, 均不溶于水和囊材, 这样在释放时桃金娘油不能通过囊材扩散进入介质中, 只能在囊材溶解后分散到介质中, 其释放速率等于囊材的溶解速率。对于桃金娘油微囊来说, 它在模拟肠液(pH=6.8)中以一恒定速度进行释放, 故其释药机制为囊材的溶蚀释放机制。

参考文献:

- [1] 谢胜新. 吉诺通的药理作用与临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 1011-1012.
- [2] 付文卫, 赵春杰, 窦德强, 等. 标准桃金娘油药理及临床研究进展[J]. 中成药, 2003, 25 (12): 1009-1012.
- [3] 孙伟, 吕冬青. 吉诺通治疗喘息型慢性支气管炎急性发作期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14 (15): 49-49.
- [4] 潘爱华, 关玉华. 强力稀化粘素临床应用观察[J]. 实用医学杂志, 2002, 18(6): 649-649.
- [5] BHATTARAM V A, GRAEFE U, KOHLERT C, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products[J]. Phytomedicine, 2002, 9(Suppl. 3): 1-33.
- [6] 高申, 孙莲娜, 全山从, 等. 陈皮挥发油-环糊精包合物在冲剂生产中的应用[J]. 中草药, 1998, 29(5): 304-305.
- [7] 钟秀英. 药用-环糊精包合物制备、检验技术研究进展[J]. 中药材, 2003, 26 (4): 301-305.
- [8] BHANDARI B R, DARCY B R, PADUKKA I. Encapsulation of lemon oil by paste method using beta-cyclodextrin: encapsulation efficiency and profile of oil volatiles [J]. J Agric Food Chem, 1999, 47(12): 5194-5197.
- [9] 游剑, 崔福德, 李青波, 等. 固体粉末化技术在液态油性中药中的研究与应用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 7-10.
- [10] 杨庆隆, 沈耀明. 喷雾干燥法制备藿香油等挥发油微囊的实验研究[J]. 中成药, 1994, 16 (8): 223.
- [11] CHAN L W, LIM L T, HENG P W S. Microencapsulation of oils using sodium alginate[J]. J Microencapsulation, 2000, 17 (6): 757-766.

Preparation of enteric myrtle oil microcapsules by spray-drying

ZENG Xue-ping, LI Ke, TANG Xing

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To prepare the enteric myrtle oil microcapsules by spray-drying using eudragit as the coating material. **Methods** Firstly, the myrtle oil was either processed into O/W emulsions with the enteric coating materials (method E) or suspended in the coating material solution after being triturated with β -CD (method C). Then the emulsion or the suspension was spray-dried. The appearance, diameter, drug loading capacity, encapsulation efficiency and drug release percentages *in vitro* were evaluated. **Results** The microcapsules prepared by spray-drying were fine powder. The microcapsules prepared by method C had a mean diameter of 11.12 μm , the drug loading capacity was $(9.4\pm 0.1)\%$ and the encapsulation efficiency was 65.7%. In contrast, the mean diameter of the microcapsules prepared by method E was 7.15 μm , the drug loading capacity was $(7.5\pm 0.3)\%$ and the encapsulation efficiency was 40.5%. The accumulated release of myrtle oil from the microencapsules prepared by the two methods was both less than 1% after 2 h in mimic gastric juice (pH = 1.2) and up to 80% after 1.5 h in mimic intestinal juice (pH = 6.8). **Conclusions** The β -CD-complexation could obviously increase the drug loading capacity and encapsulation efficiency. The release *in vitro* indicated that the microcapsules prepared with eudragit have the enteric dissolution property and the release behavior of the microcapsules conformed to the zero order kinetics at pH = 6.8.

Key words: pharmaceutics ; myrtle oil; enteric microcapsule; spray-drying; eudragit ; β -CD

(责任编辑 秦昕)