

盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊的制备及体外释放机制考察

窦鹏^{1*}, 张华¹, 张雯²

(1. 天津工业大学理学院生物医学工程, 天津 300387;
2. 天津工业大学材料科学与工程学院功能纤维研究所, 天津 300387)

[摘要] 目的: 优选盐酸青藤碱聚乙烯醇(SM-PVA)微胶囊的制备工艺, 并考察其表征及体外释放性能。方法: 以载药量为指标, 选取乳化剂用量、搅拌速度、戊二醛体积分数及油相环己烷用量为考察因素, 采用 W/O/W 复乳界面聚合法制备 SM-PVA 微胶囊, 通过正交试验优选 SM-PVA 微胶囊的制备工艺; 采用紫外分光光度法测定载药量, 扫描电镜观察 SM-PVA 微胶囊形貌, 粒径分析仪表征胶囊粒径分布情况, 同时考察 SM-PVA 微胶囊的体外释放性能。结果: 优选的制备工艺为乳化剂用量 7%, 搅拌速度 600 r·min⁻¹, 戊二醛用量 25%, 环己烷 10 mL, 载药量 6.23%; 制备的 SM-PVA 微胶囊平均粒径约 16 μm, 呈均匀分散、表面光滑的球形。制得的 SM-PVA 微胶囊在模拟胃液和肠液中都表现出较好的缓释作用。结论: SM-PVA 微胶囊可成为中药盐酸青藤碱的一种新型给药系统。

[关键词] 盐酸青藤碱; 聚乙烯醇; 微胶囊; 药物释放

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0049-04

Optimization of Preparation Technology and Investigation of *in vitro* Release Mechanism of Sinomenine Hydrochloride-Polyvinyl Alcohol Microcapsules

DOU Peng^{1*}, ZHANG Hua¹, ZHANG Wen²

(1. Department of Biomedical Engineering, College of Science, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China; 2. Tianjin Municipal Key Lab of Modification and Functional Fibers, College of Science and Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China)

[Abstract] **Objective:** To optimization preparation technology of sinomenine hydrochloride-polyvinyl alcohol (SM-PVA) microcapsules, and investigate its characterization and *in vitro* release performance. **Method:** With drug loading as index, the amount of emulsifier, stirring speed, volume fraction of glutaraldehyde and dosage of cyclohexane (oil phase) were chosen as factor, SM-PVA microcapsules was prepared by W/O/W multiple emulsion interfacial polymerization method, preparation technology of SM-PVA microcapsules was optimized by orthogonal test; drug loading was determined by UV spectrophotometric, morphology of SM-PVA microcapsules was scanned by electron microscopy, particle size of SM-PVA microcapsules was characted by particle size analysis instrument, and *in vitro* release performance was investigated. **Result:** Optimum preparation technology was: 7% emulsifier, stirring speed 600 r·min⁻¹, volume fraction of glutaraldehyde 10 mL and 25% cyclohexane, drug loading 6.23%; Average particle size of SM-PVA microcapsules 16 μm, it showed uniform dispersion and smooth surface of spherical. These prepared SM-PVA microcapsules showed good sustained release in simulated gastric and intestinal fluid. **Conclusion:** SM-PVA microcapsules could be a novel drug delivery system of sinomenine hydrochloride from Chinese materia medica.

[Key words] sinomenine hydrochloride; polyvinyl alcohol; microcapsules; drug release

[收稿日期] 20120707(006)
[第一作者] 窦鹏, 在读硕士, Tel: 13652103667, E-mail: doupeng2010@163.com
[通讯作者] * 张华, 博士, 教授, 从事中药新药与新制剂研究, Tel: 022-83955158, E-mail: hua1210@126.com

传统药物剂型(如片剂、粉剂和注射液等)在给药初期时,药物浓度迅速上升到最大值,经降解、代谢及排泄作用,血药浓度迅速降低,很难长时间维持有效的药物浓度,频繁给药会给病人带来不便。微胶囊作为新型的药物制剂,能使进入体内的药物在胃或肠中适时发生最佳疗效,避免服用一些水溶性药物后过早发生作用^[1]。微胶囊的药物集中于囊心,药物可通过扩散及囊壁降解而逐渐释放到环境中,因而更有利于药物分子的平稳、缓慢释放^[2]。牛文强等^[3]制备 PLA/PEG/PLA 三嵌段共聚载药纳米胶囊,药物的释放周期更长,释放量稳定、平缓。龚平等^[4]采用乳化溶剂挥发法制备的牛初乳免疫球蛋白微胶囊粒径均匀,并具有明显的缓释效果。

聚乙烯醇(PVA)分子结构规整,具有良好的水溶性和成膜性,且价廉易得,作为微胶囊的囊壁使用十分有利,近年来在国内外已被广泛研究。目前,以戊二醛交联聚乙烯醇为壁材,已制备了阻燃微胶囊、热敏示温微胶囊和香精微胶囊等^[5-8]。Yun 等^[9-10]制备的 MWCNT/PVA/PAAc 复合微胶囊能用于电磁波防护和药物智能释放领域。本试验以盐酸青藤碱(SM)为芯材,PVA 为壁材,采用 W/O/W 复乳液法制备具有缓释效果的药物胶囊。考察乳化剂的用量、内水相和油相的用量比,W/O 初乳乳化搅拌速度等对微胶囊载药量的影响,并表征微胶囊的结构形貌和研究其药物释放性能。

1 材料

JB50-D 型电子恒速搅拌器(上海标本模型厂),YP6102 型电子天平(上海光正医疗仪器有限公司),TENSOR37 型傅立叶变换红外光谱仪(德国 BRUKER 公司),SS-550 型场发射扫描电子显微镜(日本岛津公司),LA-300 型激光散射粒度分布仪(日本堀扬公司),盐酸青藤碱(西安飞达生物技术有限公司),聚乙烯醇(PVA,天津市光复精细化工研究所),水为去离子水,失水山梨糖醇脂肪酸酯(span-80,天津市光复精细化工研究所),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 微胶囊的制备 称取一定量盐酸青藤碱溶于水中,待完全溶解,加入一定量戊二醛和盐酸溶液制得内水相。将内水相滴加入溶有 span-80 的环己烷油相中,乳化 30 min,形成稳定的 W/O 初乳液。在高速搅拌下将初乳液分散到配制好的聚乙烯醇水溶液中,形成 W/O/W 复乳体系,反应 1 h,抽滤,洗涤,干燥,即得。

2.2 正交试验优化 在单因素试验基础上,选取乳化剂用量、初乳乳化搅拌速度、戊二醛体积分数及油相环己烷用量为考察因素,以载药量为指标,每个因素设计 3 个水平,因素水平表见表 1,试验安排及结果见表 2。

表 1 盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊制备工艺优选正交试验因素水平

	A	B	C	D
水平	乳化剂用量 / %	搅拌速度 / r·min ⁻¹	戊二醛体积 分数/ %	环己烷用量 / mL
1	3	200	15	10
2	5	400	20	20
3	7	600	25	30

表 2 盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊制备工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	载药量/ %
1	1	1	1	1	3.5
2	1	2	2	2	2.3
3	1	3	3	3	5.2
4	2	1	2	3	2.9
5	2	2	3	1	5.6
6	2	3	1	2	4.5
7	3	1	3	2	3.5
8	3	2	1	3	4.4
9	3	3	2	1	6.2
K ₁	3.667	3.300	4.133	5.100	
K ₂	4.333	4.100	3.800	3.433	
K ₃	4.700	5.300	4.767	4.167	
R	1.033	2.000	0.967	1.667	

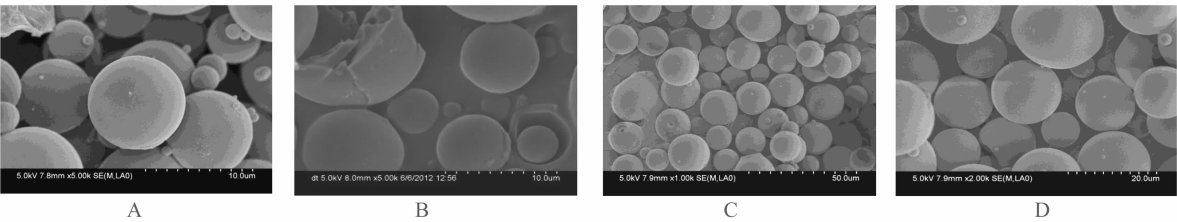
由表 2 可知,各因素对制备工艺的影响顺序为 B > D > A > C,即 W/O 初乳乳化时搅拌速度对载药量影响最大,其次是油相环己烷的用量。根据 K 值确定微胶囊制备的最佳工艺组方为 A₃B₃C₃D₁。即乳化剂用量 7%,搅拌速度 600 r·min⁻¹,戊二醛用量 25%,环己烷 10 mL。

2.3 SM-PVA 微胶囊的表征

2.3.1 微胶囊外观形态及粒径分布 取少量盐酸青藤碱微胶囊置于贴有导电胶的样品台上,轻轻吹去多余粉末,喷金,用场发射扫描电子显微镜观察样品表面形貌(图 1)。取少量微胶囊粉末分散在无水乙醇中,用激光粒度分析仪统计胶囊的平均粒径及其分布(图 2)。

由图 1 可知,微胶囊呈球形,表面光滑且分布较为均匀,破损的微胶囊清晰地显现出其为空心结构。由图 2 可知,微胶囊平均粒径 15.9 μm,粒径分布较窄,粒径在 10~30 μm 的占总数的 70% 以上。

2.3.2 微胶囊红外光谱分析 采用 KBr 压片法,在 TENSOR37 型傅里叶变换红外光谱仪上测定原料和



A. $\times 5\,000$; B. $\times 2\,500$; C. $\times 1\,000$; D. $\times 2\,000$

图1 盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊形态

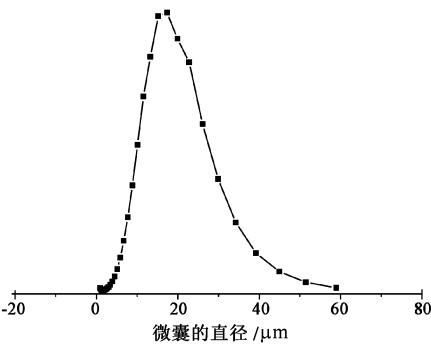


图2 盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊粒径分布

产物的红外吸收光谱(图3)。

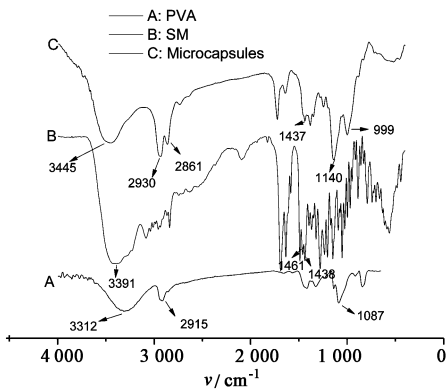


图3 盐酸青藤碱、聚乙烯醇和盐酸青藤碱
聚乙烯醇微胶囊红外光谱

由图3可知,PVA在 $3\,312\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰为羟基特征峰, $2\,915, 1\,325\text{ cm}^{-1}$ 分别为C-H的伸缩振动峰和摇摆振动峰,在 $1\,086\text{ cm}^{-1}$ 为C-O的伸缩振动峰。SM在 $1\,634, 1\,584\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为苯环骨架的特征吸收峰,在 968 cm^{-1} 处为C=C的伸缩振动峰。在SM-PVA微胶囊的红外图谱上可见, $3\,445\text{ cm}^{-1}$ 为羟基的特征吸收峰, $2\,930, 2\,861\text{ cm}^{-1}$ 处的强吸收峰为C-H伸缩振动峰, $1\,640\text{ cm}^{-1}$ 处为苯环骨架的特征峰, $1\,140\text{ cm}^{-1}$ 是PVA与戊二醛交联固化时生成的C-O-C的体现。表明盐酸青藤碱已成功包覆于聚乙烯醇微胶囊中。

2.3.3 标准曲线的建立 精密称取盐酸青藤碱对照药物适量,分别用pH 7.4的PBS和 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

盐酸稀释,得到 $10, 20, 40, 60, 80, 100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列盐酸青藤碱溶液,在波长 265 nm 处测定吸光度(A),由PBS稀释的溶液回归方程 $A = 0.014\,72C - 0.012\,3 (r = 0.999\,4)$;由盐酸稀释的溶液回归方程 $A = 0.014\,52C + 0.036\,7 (r = 0.996\,3)$ 。表明盐酸青藤碱溶液质量浓度在 $10 \sim 100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与A呈良好线性关系。

2.3.4 载药量测定 精密称取盐酸青藤碱药物微胶囊,用玛瑙研钵研磨 30 min ,加入N-甲基吡咯烷酮 5 mL 溶解,再用PBS稀释定容至 50 mL ,超声 30 min ,离心后取上清液,在 265 nm 波长处测定A,计算盐酸青藤碱含量。制备的盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊的载药量为 6.23% 。

载药量 = 微胶囊中盐酸青藤碱的质量 / 总质量 $\times 100\%$

2.4 微胶囊体外释放性能考察 精密称取真空干燥后的盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊,放入经超纯水浸泡煮沸处理过的透析袋中。将透析袋放入盛有 200 mL 缓冲液的烧杯中,在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴中以 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度磁力搅拌,分别于 $0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24\text{ h}$ 取外液 5 mL ,同时补充等体积溶液,测定介质中盐酸青藤碱含量。按下式计算累计释放率,并对释放结果按照药物释放模型进行拟合,研究药物释放的机制。

累计释放率 = $\frac{\text{透析外液盐酸青藤碱累计量}}{\text{微胶囊中盐酸青藤碱总量}} \times 100\%$

SM-PVA微胶囊在pH 7.4的磷酸盐缓冲液中累计释放率如图4所示。游离的纯SM在 3 h 即能完全释放出,累计释放率约 99.9% ,符合释放要求。而SM-PVA微胶囊的药物释放呈现两相模式,在前 2 h ,其药物释放速率相对较快,所以在曲线上表现出的直线斜率较大,其曲线的拟合方程Ritger-Peppas方程 $\ln Q = 0.64 \ln t + 3.20 (r = 0.996)$,由Ritger-Peppas理论知,当 $0.45 < k (0.64) < 0.89$,药物释放主要以扩散和溶蚀2种方式进行,这表明前 2 h 主要是胶囊表面和浅层结构内的药物释放。 2 h 后药物释放进入缓释阶段,其释放速率较第一阶段

明显减缓,其曲线拟合方程 $\ln Q = 0.19 \ln t + 3.54$ ($r = 0.970$),由于 $k(0.19) < 0.45$,此时药物释放主要以扩散方式进行。说明此时是胶囊内部的药物通过囊壁缓慢扩散释出。

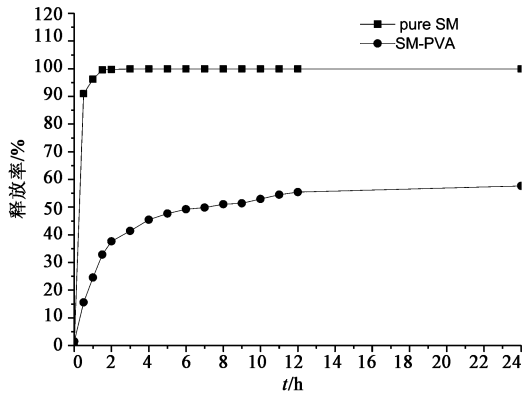


图 4 SM 和 SM-PVA 微胶囊在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中的药物累计释放率

由图 5 可知,SM-PVA 在 2 种介质中均有明显的缓释效果,在释放初期有一定突释效应,与芯材的水溶性性质有关。药物首先是以水溶液形式包覆于微胶囊中,之后随干燥时水分的蒸发,部分药物迁移至表层或近表层,在释放初期首先释放出来,所以表现出一定的突释现象。在同一时间段,SM-PVA 微胶囊在模拟胃液中的释放度要高于在模拟肠液中的释放度,且随着时间的延长,差异更加明显,说明 SM-PVA 微胶囊在酸性条件下更易溶胀为凝胶态,药物更易渗透出来。

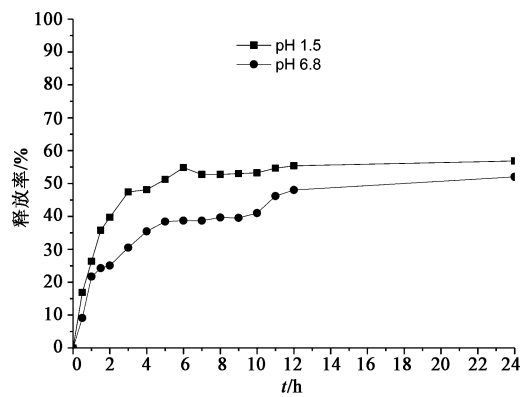


图 5 盐酸青藤碱聚乙烯醇微胶囊在不同介质中的药物累积释放率

3 结论

本研究以 SM 为芯材,PVA 为壁材,采用复乳界面聚合法制备微胶囊。在单因素试验基础上,采用

正交设计全面考察了乳化剂用量、初乳乳化搅拌速度、油水相体积比和交联剂用量对微胶囊载药量的影响,优化工艺处方。制备出了表面光滑,粒径均一,载药量 6.23% 的聚乙烯醇微胶囊。体外药物释放试验表明,前 2 h 药物释放通过溶蚀和扩散 2 种方式进行,有一定突释现象,2 h 后药物释放速率明显减缓,药物释放通过扩散形式进行。制得的 SM-PVA 微胶囊在模拟胃液和模拟肠液中都表现出缓释作用,可成为中药盐酸青藤碱的一种新型给药系统。

[参考文献]

[1] 王建华,杨毅. 水溶性聚乙烯醇作为药物载体材料的应用研究[J]. 材料导报,2010,24(6):73.

[2] Perez C, Sanchez A, Putnam D, et al. Poly (lactic acid)-poly (ethylene glycol) nanoparticles as new carriers for the delivery of plasmid DNA [J]. Control Release, 2001,75(1):211.

[3] 牛文强,傅国旗,吴俊丽. PLA/PEG/PLA 三嵌段共聚物载药纳米微胶囊的制备及表征[J]. 高等学校化学学报,2005,26(7):1369.

[4] 龚平,吴锦霞,谭天伟. 免疫球蛋白缓释微胶囊的制备、结构表征与性能研究[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(12):15.

[5] 郑涛,陈克宁,黄颂军. 界面聚合法制备微胶囊化阻燃剂的研究[J]. 印染助剂,2007,24(6):14.

[6] 奚平,林苗. W/O/W 法制备甲基膦酸二甲酯微胶囊[J]. 东华大学学报,2004,30(4):56.

[7] 邵捷,管萍,胡小玲,等. 低温可逆热敏温微胶囊的粒径控制及结构[J]. 过程工程学报,2010,10(5):993.

[8] 史富贵,杨俊玲. PVA 缓释微香囊的研制及结构表征[J]. 纺织学报,2011,32(3):86.

[9] Jumi Yun, Ji Sun Im, Young Seak Lee, et al. Effect of oxyfluorination on electromagnetic interference shielding behavior of MWCNT/PVA/PAAc composite microcapsules[J]. Eur Polym J,2010,46(5):900.

[10] Jumi Yun, Ji Sun Im, Young Seak Lee, et al. pH and electro-responsive release behavior of MWCNT/PVA/PAAc composite microcapsules[J]. Colloid Surfaces A, 2010,368(1):23.

[11] 林晓洁,张华,张雯. 盐酸青藤碱壳聚糖纳米粒的制备及体外释放性能的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):22.

[责任编辑 全燕]