

- design/response surface methodology in pharmacy experiment design [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2007, 24(6): 455-457.
- [12] VAN DEN BERGH B I, WERTZ P W, JUNGINGER H E, et al. Elasticity of vesicles assessed by electron spin resonance, electron microscopy and extrusion measurements [J]. *Int J Pharm*, 2001, 217(1/2): 13-24.
- [13] WU W, CUI G H, LU B. Optimization of multiple variables: application of central composite design and overall desirability

- [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2000, 35(8): 530-533.
- [14] HONEYWELL-NGUYEN P L, BOUWSTRA J A. The *in vitro* transport of pergolide from surfactant-based elastic vesicles through human skin: a suggested mechanism of action [J]. *J Control Release*, 2003, 86(1): 145-156.
- [15] FUGUET E, RAFOLS C, BOSCH E, et al. A fast method for pKa determination by capillary electrophoresis [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(11): 1822-1827.

收稿日期: 2012-02-19

## 星点设计-效应面法优化流化床制备盐酸普萘洛尔微囊工艺

杜昌余, 王洪光(青岛科技大学药学院, 山东 青岛 266042)

**摘要:** 目的 优化盐酸普萘洛尔微囊的制备工艺。方法 采用流化床制备普萘洛尔微囊, 以平均粒径, 包封率、载药量及总评归一值为评价指标, 并运用星点设计考察囊材液流速、喷雾压力对制备工艺的影响, 对结果进行多元线性和二项式拟合, 效应面法选取最佳工艺条件进行预测分析。结果 从复相关系数上看, 各指标二项式拟合方程均优于多元线性回归方程, 最佳工艺参数: 囊材液流速  $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 喷雾压力 0.65 bar, 在此工艺条件下得到微囊粒径为  $300 \mu\text{m}$ , 载药量为 20.54%, 包封率达 89.63%。结论 优选普萘洛尔微囊的流化床制备工艺稳定可行, 包封率高, 有利于工业化生产。

**关键词:** 星点设计; 效应面法; 流化床; 盐酸普萘洛尔; 微囊

中图分类号: R943.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2012)12-1112-05

### Optimization Preparation of Propranolol Hydrochloride Microcapsules with Fluidized Bed by Central Composite Design and Response Surface Method

DU Changyu, WANG Hongguang(Department of Pharmacy, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To optimize the formulation of propranolol hydrochloride microcapsules. **METHODS** Propranolol hydrochloride microcapsules were prepared by fluidized bed. The effects of influence factors such as the flow rate of capsule material solution and spray pressure, on mean diameter, entrapment efficiency, drug loading and overall desirability were investigated by using central composite design and response surface method. The data were imitated using multi-linear equation and second-order polynomial equation. **RESULTS** The latter was prior to the former considering from multiple correlation coefficients. The best process conditions were as follows: the flow rate of capsule material solution of  $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  and spray pressure of 0.65 bar. Under the optimal conditions, the mean diameter, entrapment efficiency, drug loading of the propranolol hydrochloride microcapsules were  $300 \mu\text{m}$ , 20.54% and 89.63%. **CONCLUSION** The optimized preparation technique for the propranolol hydrochloride microcapsules with fluidized bed is stable, feasible, with high entrapment efficiency. It can be used for the industrial manufacture.

**KEY WORDS:** central composite design; response surface method; fluidized bed; propranolol hydrochloride; microcapsules

星点设计(central composite design, CCD)和效应面优化法(response surface method, RSM)是近几年来国内外药学工作者常用的实验设计和优化法, 使用方便, 优选条件预测性好<sup>[1-2]</sup>。制备微囊的方法比较多, 大致可分为溶剂挥发法、相分离法、物理机械法和缩聚法, 其中采用流化床包衣是物理机械方法制备微囊的主要方式, 这一方法

发展迅速, 便于工业化规模生产<sup>[3]</sup>。EudragitNE30D是固含量 30%的水分散体, 有丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯 2:1 组成的中性聚合物, 属于胶体溶液, 易成膜且膜塑性较好, 无需添加增塑剂, 目前国内大多采用有机溶液为溶媒, 但这种囊材液在生产中存在着安全性和环保等问题。本实验在制备普萘洛尔微囊过程中, 选用 EudragitNE30D

作者简介: 杜昌余, 男, 硕士生 Tel: 18660250661 E-mail: duchangyu04@sina.com

作为囊材,利用顶喷式流化床采用星点设计-效应面法对工艺参数进行了优化,以确定最佳条件,验证最佳优化结果。

## 1 试药与仪器

Mini Glatt 5 型流化床(德国 Glatt 科学仪器有限公司); UV1000 紫外分光光度计(北京莱伯特科仪器有限公司); 不锈钢标准筛(上虞市沪江仪器纱筛厂); 盐酸普萘洛尔(江苏林海药业有限公司,纯度: 99.8%,批号: 090610); 盐酸普萘洛尔对照品(中国药品生物制品检定所,批号: 100783-200401,纯度: 99.2%); Eudragit NE30D(德国罗姆公司)。

## 2 方法

### 2.1 囊心物的制备

称取 20 g 的盐酸普萘洛尔原料药和 60 g 乳糖(作为稀释剂),分别用粉碎机粉碎至 120  $\mu\text{m}$ ,等量递加,过筛混匀,再采用行星式球磨机研磨,球磨机转速为 300  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、玛瑙球介质充填率为 30%、球料质量比为 15:1、粉碎 1 h 得混合均匀粒径为 100  $\mu\text{m}$  的囊心物<sup>[4]</sup>。

### 2.2 微囊测定方法的建立

**2.2.1 最大波长的选择** 精密称取盐酸普萘洛尔对照品适量,用乙醇制成每 1 mL 中含盐酸普萘洛尔 25  $\mu\text{g}$  的溶液,在 230~350 nm 内记录吸收光谱。在 291 nm 和 320 nm 有最大吸收,而前者的吸光度远远大于后者,且辅料在此波长处无吸收,不干扰测定,故选择 291 nm 为测定波长。

#### 2.2.2 标准曲线的制备

**2.2.2.1 乙醇溶媒的标准曲线** 精密称取干燥至恒重的普萘洛尔对照品 25 mg,置于 50 mL 量瓶中,加适量乙醇充分振荡 15 min,使盐酸普萘洛尔溶解,加乙醇稀释至刻度,摇匀,作为母液。再分别准确量取母液 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 mL 置于 50 mL 量瓶中,用乙醇稀释至刻度既得 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的普萘洛尔乙醇溶液,用紫外分光光度计测定吸光度  $A$ 。将吸光度( $A$ )对浓度( $C$ )进行线性回归,绘制标准曲线,计算回归方程,即得乙醇溶媒下的普萘洛尔标准曲线。

**2.2.2.2 水溶媒的标准曲线** 按“2.2.2.1”项下方法,将乙醇溶媒换成水溶媒,制得 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的普萘洛尔水溶液,用紫外分光光度计测定吸光度  $A$ 。将吸光度( $A$ )对浓度( $C$ )进行线性回归,绘制标准曲线,计算回归方程,

即得水溶媒下的普萘洛尔标准曲线。

**2.2.2.3 不同溶出介质下的标准曲线** 按“2.2.2.1”项下方法,分别以 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(PBS)为溶剂制备 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的溶液,分别以溶剂为空白,于 291 nm 处测定吸光度,以浓度对吸光度绘制标准曲线,计算回归方程,即得在 pH 1.2 HCl 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(PBS)下的标准曲线。

**2.2.3 粒径、载药量和包封率的测定** 采用筛分法测定平均粒径,将 20~200 目筛子由粗到细按筛号顺序上下排列,将所得微囊样品置于最上层,振动一定时间,称量各个筛号上的粉体重量,求得各筛号上的不同孔径重量百分数,由此获得以重量为基准的筛分粒径分布及平均粒径。

取干燥的微囊适量,于研钵中碾碎,置于 50 mL 量瓶中,加少量无水乙醇充分溶解,再加入无水乙醇定容,超声 15 min,微孔滤膜(0.25  $\mu\text{m}$ )过滤,测定吸光度。由乙醇溶媒下的标准曲线得出微囊内外总药量;取干燥与上述等量加水振荡,放置 1 min,以保证未成微囊的药物全部溶于水中,取上清液微孔滤膜(0.25  $\mu\text{m}$ )过滤,测定吸光度,由水溶媒下的标准曲线得出囊外药量,被包裹药物量=囊内外总药量-囊外药量。

载药量计算公式: 载药量=(被包裹药物/微囊总质量) $\times$ 100%。

包封率计算公式: 包封率=(被包裹药物/微囊总药量) $\times$ 100%。

**2.2.4 溶出度的测定** 采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度第一法装置,同时在转篮四周包一层绸布以防囊漏出,转速(100 $\pm$ 1) $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,温度(37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。在 pH 1.2 HCl 中释放 2 h,取样 5 mL,用 0.8  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,备测,升起吊篮转至 pH 6.8 PBS 中继续释放 10 h。定时取样 5 mL(同时补充同温等量介质),用 0.8  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,取续滤液稀释后在 291 nm 处测定吸光度,代入标准曲线计算累积释放率。

## 3 结果

### 3.1 优化实验的设计及结果

**3.1.1 预实验考察** Eudragit NE30D 在水分散体中以胶体状态存在,囊材液中固含量越高,则同样的囊心物增重所需的时间就更短,但可能由于黏度更大而产生“塌床”现象;固含量越低则所需的包衣时间更长,较长的包衣时间则更容易使

包衣效率下降，故本试验选择一个较为适中的固含量，即将其稀释到 10%，使用量为 100 mL。

因在预实验中针对包衣温度进行考察时，温度对其粒径影响相当大，Eudragit NE30D 的玻璃化温度为 28 °C，即在 28 °C 左右时包衣材料易出现玻璃化现象，使得微粒粘连，粒径过大。而当温度低于 25 °C 时，由于床温温度低，造成包衣液挥发效率慢，易使微粒粘连造成微粒粒径的大幅度增加，故选择较合适的温度范围在(28±1)°C。

**3.1.2 星点设计及结果** 考察制备工艺囊材液流速( $X_1$ )和喷雾压力( $X_2$ )对普萘洛尔微囊粒径( $Y_1$ )，载药量( $Y_2$ )，包封率( $Y_3$ )具有显著影响，根据预试验结果综合选择各因素的水平，在多指标的优化实验中，根据每个指标优选的条件可能会相互矛盾，对某一指标的有利的条件可能对其他指标不利，因此，实验中引入一个综合指标(overall desirability, OD)来考察指标的综合效果，根据 Hassan 的方法对各个指标进行归一化处理。对于欲达到最大化的指标，如：包封率、载药量，其计算公式如下：

$$d_{i\max}=(Y_i-Y_{\min})/(Y_{\max}-Y_{\min}) \quad (1)$$

对于要进行最小化的指标，如粒径，其计算公式：

$$d_{i\min}=(Y_{\max}-Y_i)/(Y_{\max}-Y_{\min}) \quad (2)$$

其中， $Y_i$  为实测值， $Y_{\max}$  和  $Y_{\min}$  分别为各指标可以接受的最大值和最小值。

根据试验的目的和结果，由于所得微囊粒径在 125~450  $\mu\text{m}$  不等，而低于 180  $\mu\text{m}$  的产品，认为未成微囊，即设定可接受的粒径最大值和最小值，并在可接受粒径范围内测定载药量和包封率，结果见表 1。再根据式(1)和式(2)计算出各指标的  $d_i$  值后，由式(3)计算 OD 值。

$$\text{OD}=(d_1 d_2 \cdots d_k)^{1/k} \quad (K \text{ 为指标数}) \quad (3)$$

表 4 方程拟合表

Tab 4 Equation fitting results

多元线性回归拟合	$R^2$	二项式拟合	$R^2$
$Y_1=0.9873+286.77X_1+10.83X_2$	0.89	$Y_1=455.55-601.30X_1-173.00X_2+413.498X_1^2+199.20X_1X_2$	0.95
$Y_2=19.95+0.273X_1-0.950X_2$	0.2065	$Y_2=21.17-0.4925X_2-0.3593X_1^2-1.647X_2^2$	0.6346
$Y_3=87.23+1.29X_1-2.613X_2$	0.359	$Y_3=89.66+1.58X_1+2.807X_2-2.6698X_1^2-1.46X_2^2-2.855X_1X_2$	0.8017
$\text{OD}=0.4568+0.08X_1-0.0827X_2(P=0.000004)$	0.338	$\text{OD}=0.5884+0.084X_1-0.095X_2-0.129X_1^2-0.089X_2^2-0.0624X_1X_2(P=0.0000001)$	0.8971

拟合方程的复相关系数  $R^2$  值见表 4，4 个指标采用二项式方程拟合效果较好，且综合指标 OD

星点设计因素水平表见表 2，星点设计结果见表 3。

表 1 指标最大值与最小值

Tab 1 Index of the maximum value and the minimum value

指标	$Y_{\max}$	$Y_{\min}$
粒径/ $\mu\text{m}$	450	180
载药量/%	25	15
包封率/%	100	80

表 2 星点设计因素水平表

Tab 2 Factors and levels for central composition design test

因素	-1.4	-1	0	1	1.4
$X_1/\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	0.60	0.79	1.00	1.14	1.20
$X_2/\text{bar}$	0.45	0.52	0.70	0.88	0.95

表 3 星点设计结果

Tab 3 Results of experiment designed by CCD

序号	$X_1$	$X_2$	平均粒径 $Y_1/\mu\text{m}$	载药量 $Y_2/\%$	包封率 $Y_3/\%$	OD
1	-1.0	-1.0	239.8	18.60	82.03	0.3053
2	-1.0	1.0	227.3	17.63	80.83	0.2141
3	1.0	-1.0	335.2	17.97	86.92	0.4222
4	1.0	1.0	319.7	18.20	88.65	0.4607
5	-1.4	0	196.0	19.64	88.21	0.2978
6	1.4	0	397.5	20.96	85.73	0.4681
7	0	-1.4	301.1	19.68	87.66	0.5798
8	0	1.4	271.4	17.87	80.45	0.1935
9	0	0	288.9	21.90	90.83	0.6064
10	0	0	293.0	22.12	91.01	0.6108
11	0	0	287.8	21.62	90.65	0.5960
12	0	0	286.5	21.34	90.20	0.5807
13	0	0	290.2	21.85	90.85	0.6036

### 3.2 回归方程的建立与显著性分析

以平均粒径、包封率、载药量、OD 值为指标(因变量)，分别对各因素(自变量)用 Statistica 6.0 统计软件进行多元线性回归和二项式拟合，通过复相关系数判断模型的好坏。对于二项式方程，根据统计软件对各项系数进行的  $t$  检验结果，删除  $P>0.2$  的项后，再进行二项式方程拟合，达到模型简化的目的。

的  $P<0.0001$ ，模型通过检验，复相关系数  $R^2=0.8971$  在可信范围内，表明该优化模型具有统

计学的意义,有较大可信度。满足  $X_1$  对粒径影响最为显著,  $X_2$  对粒径影响较  $X_1$  差。而  $X_1, X_2$  对载药量和包封率较为显著,两个因素相互制约影响 OD。根据方程描绘因变量和自变量的三维效应面和二维等高图,选取较佳的制备工艺条件。

### 3.3 效应面优化和预测

根据二项式方程,应用 Statistica 6.0 软件分别绘制各指标与影响因素的三维效应面和二维等高图见图 1 和图 2。从中筛选出较佳的工艺水平,结果各因素的最佳范围见表 5。

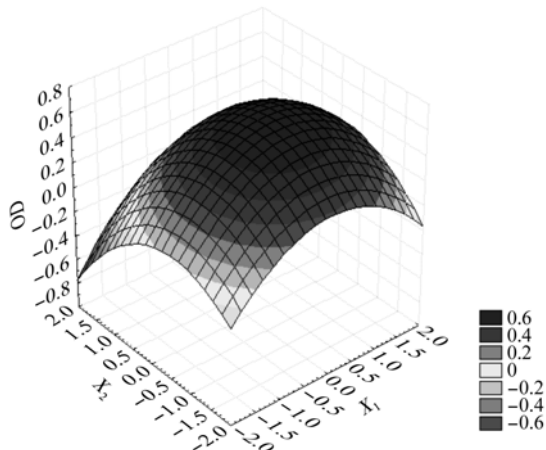


图 1 综合评分值(OD)对  $X_1$  和  $X_2$  的三维效应面  
Fig 1 Three-dimensional response surface of OD with two factors

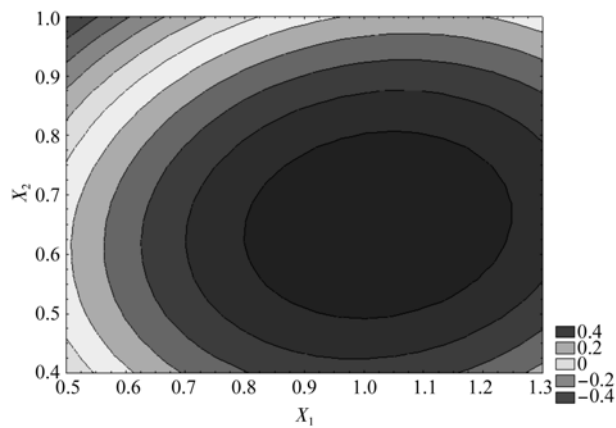


图 2 综合评分值(OD)对  $X_1$  和  $X_2$  的二维等高图  
Fig 2 Contour plot of OD with two factors

表 5 各因素的预测最佳范围

Tab 5 The factors to predict the optimum range

指标	$X_1/\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	$X_2/\text{bar}$
$Y_1$	0.50~1.26	0.68~0.90
$Y_2$	0.78~1.02	0.50~0.78
$Y_3$	0.94~1.15	0.62~0.72
OD	0.80~1.20	0.50~0.80

### 3.4 验证性实验

由结果可知,当三维图中 OD 值达到最高点时,所对应二维图的  $X_1, X_2$  值为其中心点,即综合评价后的最佳验证工艺参数为:  $X_1=1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $X_2=0.65 \text{ bar}$ 。以固含量为 10%,使用量为 100 mL 的 Eudragit NE30D 为包衣囊材,在  $(28\pm 1)^\circ\text{C}$  温度下,对粒径为  $100 \mu\text{m}$  的 80 g 囊心物进行微囊的制备,按上述最佳工艺参数制备了 3 批微囊,3 批微囊粒径分布图见图 3,测定这 3 批微囊的平均实测包封率、平均实测载药量与方程预测值的关系见表 6,3 批微囊溶出曲线见图 4。

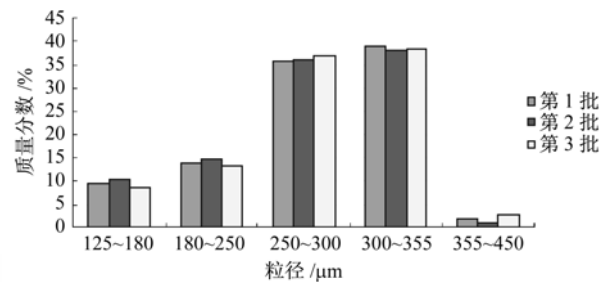


图 3 粒径分布  
Fig 3 The distribution of particle size

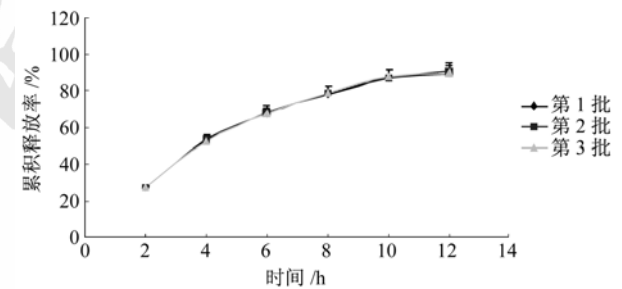


图 4 释放曲线  
Fig 4 The curve of release

由图 4 可见,3 批微囊之间的粒径分布差别不大,且有较好缓释效果的微囊得率在 90% 左右,表明该工艺参数重复性好,得率高,有利于工业化生产。

表 6 预测值与实测值的比较( $n=3$ )

Tab 6 Comparison of predicted and measured( $n=3$ )

指标	预测值	实测值(平均)	标准差/%	偏差/%
$Y_1$	298.13	300.32	7.944 0	0.73
$Y_2$	19.79	20.54	0.408 5	3.70
$Y_3$	88.48	89.63	0.919 9	1.30

注:偏差/%=(预测值-实测值)/预测值 $\times 100\%$

Note: Deviation/%=(predictive value - measured values)/predictive value  $\times 100\%$

由结果可知,偏差的绝对值均 $<5\%$ ,说明本实验得到的拟合方程可以较好的描述因素与指标的关系。

本品在 2, 4, 6, 8, 12 h 的释放度应分别为 20%~40%, 40%~65%, 60%~85%和 75%以上, 溶出结果均符合规定。

#### 4 讨论

盐酸普萘洛尔是非选择性  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂, 在水或乙醇中溶解, 其口服疗效好, 作用温和, 不良反应少, 无耐药性, 但普通片( $10 \text{ mg}\cdot\text{片}^{-1}$ )一日需服用多次, 故多制成缓释剂型。微囊是近年发展较快的新型技术, 通过微囊化所得剂型较传统剂型具有明显优点。我国医药行业已有一些微囊产品, 但为数不多。食品行业也有少量产品, 但还处于起步阶段。多数微囊技术还停留在实验室研究和专利文献上, 没有转化为商品。

本研究采用星点设计-效应面分析法来优化普萘洛尔微囊的制备工艺, 得到运用流化床最佳工艺参数是: 囊材液流速为  $1.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 喷雾压力为  $0.65 \text{ bar}$ , 在最优工艺条件下微囊的粒径, 载

药量, 包封率均能达到较理想结果, 同时能保证样品在 12 h 内定时、定量、有效的释放药物。本实验所涉及到的流化床制备微囊方法简单, 重复性好, 利用率大, 生产量高, 有利于工业化大生产。

#### REFERENCES

- [1] WU W, CUI G H. Application of central composite design-response surface methodology in pharmacy [J]. Foreign Med Sci(Pharm)(国外医学 药学分册), 2000, 27(5): 292-298.
- [2] WU X T, LIU L, HUO L R, et al. Optimized preparation of butoconazole nitrate sustained-release cream by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(13): 1337-1340.
- [3] SHI N, CUI G H. The development and application of preparation of microencapsulated technology in fluidized bed coating [J]. Foreign Med Sci(Pharm)(国外医学 药学分册), 2002, 29(6): 336-340.
- [4] WANG X X, WANG C X. Preparation of glycyrrhiza ultrafine powder by planetary ball mill and antibacterial activity [J]. China Powder Sci Technol(中国粉体技术), 2010, 16(6): 36-38.

收稿日期: 2011-11-29

## 羟丙基- $\beta$ -环糊精对西罗莫司的增溶作用研究

章莹, 鲁一, 刘静宇, 王娟, 师俊萍\* (开封市第一人民医院, 河南 开封 475000)

**摘要:** 目的 研究羟丙基- $\beta$ -环糊精包合对难溶于水的西罗莫司溶解度的增强作用。方法 采取超声法制备西罗莫司-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物, 用相溶度法考察羟丙基- $\beta$ -环糊精的增溶能力, 以 X 射线衍射法、傅立叶红外光谱法、差示扫描量热法验证包合物的形成。结果 西罗莫司与羟丙基- $\beta$ -环糊精形成了包合物, 在  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  条件下, 随着羟丙基- $\beta$ -环糊精浓度的增加, 西罗莫司的溶解度由  $1.18 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  上升到  $118.15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 提高了约 100 倍。结论 羟丙基- $\beta$ -环糊精的包合技术能显著提高西罗莫司的溶解度。

**关键词:** 西罗莫司; 羟丙基- $\beta$ -环糊精; 包合

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1116-05

### Solubilization Effect of Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on Sirolimus

ZHANG Ying, LU Yi, LIU Jingyu, WANG Juan, SHI Junping\* (*The First People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the enhancement of dissolution of sirolimus by its complexation with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. **METHODS** The inclusion complexes of sirolimus were prepared by ultrasonic method. The solubilizing power of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin were determined by phase solubility technique. X-ray diffraction(XRD), Fourier transform infrared spectroscopy(FT-IR) and differential scanning calorimetry(DSC) were used to verify the formation of inclusion complexes. **RESULTS** Sirolimus and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin formed inclusion complexes. At  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin concentration increased, the solubility of sirolimus rised from  $1.18 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  up to  $118.15 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , increased 100 times approximately. **CONCLUSION** Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion technology can rise the

作者简介: 章莹, 女, 主管药师 Tel: (0378)5672723  
(0378)5672723 E-mail: kfzhying@sina.com

E-mail: hnzkluyi@tom.com \*通信作者: 师俊萍, 女, 主任药师 Tel: