

# 芳冰鼻吸剂的处方工艺优选

姜梦丽, 杨真真, 李孝栋\*

(福建中医药大学药学院, 福州 350122)

**[摘要]** 目的: 优选芳冰鼻吸剂的处方工艺。方法: 以大鼠睡眠持续时间和入睡潜伏期的综合评分为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验考察薄荷脑、芳樟醇、冰片用量对芳冰鼻吸剂处方工艺的影响。以冰片、薄荷脑的溶解性及鼻吸剂气味为指标, 通过单因素试验考察乙醇不同体积对该制剂释药速率的影响; 以薄荷脑、芳樟醇、冰片的体外释放度为指标, 结合睡眠剥夺药效验证, 确定芳冰鼻吸剂的最佳处方。结果: 最佳处方为冰片0.15 g, 芳樟醇0.4 mL, 薄荷脑0.070 9 g, 90%药用乙醇0.1 mL; 潜伏期 $(13.26 \pm 1.51)$  min, 睡眠持续时间 $(43.58 \pm 1.94)$  min。结论: 芳冰鼻吸剂处方设计合理, 药味芳香宜人, 为中药肺部给药制剂的开发提供启发。

**[关键词]** 芳冰鼻吸剂; 处方筛选; 正交试验; 单因素试验; 冰片

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0023-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140023

## Optimization of Formulation for Fangbing Nasal Inhalants

JIANG Meng-li, YANG Zhen-zhen, LI Xiao-dong\*

(College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize formulation of Fangbing nasal inhalants. **Method:** With sleep duration and sleep latency of rats as comprehensive evaluation indexes,  $L_9(3^4)$  orthogonal test was performed to optimize prescription by taking amounts of menthol, linalool and borneol as factors. Considering and measuring solubility of menthol and borneol, odor of nasal inhalants, single factor test was adopted to investigate effect of ethanol concentration on release of Fangbing nasal inhalants; taking *in vitro* release of menthol, linalool and borneol as indexes, combined with efficacy test of sleep deprivation to determine optimum formulation of this preparation. **Result:** Optimum formulation was as following: borneol 0.15 g, linalool 0.4 mL, menthol 0.070 9 g, 90% ethanol 0.1 mL; under these conditions, incubation period and sleep duration were  $(13.26 \pm 1.51)$ ,  $(43.58 \pm 1.94)$  min. **Conclusion:** This optimized formulation was reasonable with flavor of aromatic and pleasing, it could provide a references for development of pulmonary drug delivery of traditional Chinese medicine.

**[Key words]** Fangbing nasal inhalants; formulation screening; orthogonal test; single factor test; Borneolum Syntheticum

失眠是最常见的睡眠障碍,属于中医学不寐、目不瞑范畴<sup>[1-4]</sup>,主要临床特征为睡眠不足,还常伴随头晕目眩、心悸气短等证<sup>[5]</sup>。芳冰鼻吸剂源自苏冰滴丸,由芳樟醇、冰片、薄荷脑组成,具有镇静助眠的

功效,前期研究<sup>[6]</sup>将其研制为半固体鼻用制剂,出现了药物易吸附、挥发释放慢的问题,且随着贮藏时间的延长,制剂内容物出现松散、干裂等现象。故拟将其制成液体芳冰鼻吸剂,药物置于封闭的喷瓶内,

**[收稿日期]** 20140311(004)

**[基金项目]** 福建省科技厅社发处重点项目(2012Y0043)

**[第一作者]** 姜梦丽,在读硕士,从事中药制剂及质量控制研究, Tel:0591-22861135, E-mail:jiangmengli1990@126.com

**[通讯作者]** \*李孝栋,博士,副教授,硕士生导师,从事中药物物质基础、中药制剂及其药代动力学研究, Tel:13600800103, E-mail:lxdtcm@163.com

晚上用时可将瓶内药物喷于松软的切片棉上,切片棉背面的黏性材料有助于其贴在鼻子下方的人中部位,在患者闭目呼吸过程中,快速释放的挥发性药物以气体形式被较长时间不断地吸入,起到镇静助眠的作用,具有起效快和疗效长的特点。乙醇可扩张皮肤血管,有助于药物有效成分的析出,促进药物的透皮吸收。研究表明乙醇体积分数在 5% ~ 20% 内对鼻腔和肺部刺激性较小且具有一定的药理活性<sup>[7-9]</sup>。本实验通过正交试验和单因素试验优选芳冰鼻吸剂的处方工艺,为该制剂的临床推广提供参考。

### 1 材料

SBZ-2 型睡眠剥夺装置(中国医学科学院药物研究所),XY 系列精密电子天平(常州市幸运电子设备有限公司),体外释放度装置(自制),6890N 型气相色谱仪(美国安捷伦公司),RS-510 型增氧泵(中山市日胜电器制品有限公司)。

冰片、薄荷脑取自福建中医药大学国医堂,经福建中医药大学中药鉴定教研室杨成梓副教授鉴定均符合 2010 年版《中国药典》一部相关项下要求;地西洋片(广州中山三才医药集团有限公司,批号 090101),芳樟醇原料药(江西省吉安市青原区绿源天然香料油提炼厂,批号 20120206),芳樟醇对照品(德国 Dr. Ehrenstorfer 公司,批号 00608),冰片、薄荷脑对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110743-200905,110728-200506),试剂均为分析纯。

健康清洁级 SD 大鼠,雄性,体重(240 ± 20)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物合格证号 SCXK(沪)2007-0005,饲养条件为温度(23.0 ± 2.0)℃,湿度(55 ± 5)%。

### 2 方法与结果

#### 2.1 试药的制备

**2.1.1 阳性对照药** 精密称取地西洋片适量,研细,加水制成地西洋质量浓度 75 mg·L<sup>-1</sup> 的混悬液,即得。

**2.1.2 芳冰鼻吸剂** 称取适量冰片和薄荷脑,研细后加入液态的芳樟醇原料药,轻轻搅匀,完全溶解后,灌入喷瓶内,拧紧喷头阀门,即得。

**2.2 大鼠睡眠剥夺试验<sup>[10]</sup>** 采用改良多平台水环境法建立睡眠剥夺大鼠模型。睡眠剥夺水槽内设 10 个小平台,水槽内注水至水面距平台约 1.0 cm,大鼠可在平台上自行摄食饮水活动,但无法进入睡眠状态。造模时间持续 72 h。将睡眠剥夺大鼠随机

分为芳冰鼻吸剂 1 ~ 9 号试验组及模型组,每组 5 只。造模 72 h 后,将大鼠置于大小一致、内置隔层的干燥器内,阳性对照组按 10 mL·kg<sup>-1</sup> 剂量口服灌胃给予地西洋混悬剂,模型组不给药。芳冰鼻吸剂 1 ~ 9 号试验组于实验前按单倍处方量将药物喷于切片棉上,置于干燥器底部,模拟人体,让大鼠自主吸嗅。观察各组大鼠 1 h 内的睡眠状况,记录大鼠入睡潜伏期和入睡时间。

**2.3 正交试验筛选芳冰鼻吸剂处方** 预试验确定选取芳樟醇、冰片、薄荷脑用量为考察因素,每个因素取 3 个水平,按 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表进行试验,以大鼠入睡潜伏期及睡眠持续时间为综合评价指标,因入睡潜伏期(X)及睡眠持续时间(Y)评价趋向不同(入睡潜伏期越短越好,睡眠持续时间越长越好),采用综合加权评分法将各项指标的结果进行综合平衡<sup>[11]</sup>。睡眠剥夺大鼠在 1 h 内全部入睡,观察期间存在入睡-苏醒-入睡现象,观察结束仍有大鼠处在睡眠状态,故以大鼠入睡潜伏期为主,大鼠睡眠持续时间为辅助考察指标,综合评分 = (60 - X) × 0.7 + Y × 0.3,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 芳冰鼻吸剂处方正交试验因素水平

水平	A	B	C
	冰片/g	薄荷脑/g	芳樟醇/mL
1	0.05	0.070 9	0.10
2	0.10	0.141 8	0.20
3	0.15	0.212 7	0.40

由直观分析可知,各因素对芳冰鼻吸剂镇静助眠药效的影响顺序为 C > A > B。方差分析表明因素 A, C 对镇静助眠药效的影响具有极显著性差异,随着芳樟醇用量增加,大鼠入睡潜伏期缩短,睡眠持续时间延长,具有极显著的镇静助眠药理活性,与文献报道一致<sup>[12-13]</sup>;而因素 B 则无显著性影响。综合生产成本及临床实际考虑,确定最优处方组合为 A<sub>3</sub>C<sub>3</sub>B<sub>1</sub>,即冰片 0.15 g,芳樟醇 0.4 mL,薄荷脑 0.070 9 g。

**2.4 液态芳冰鼻吸剂处方的验证试验** 将大鼠随机分为空白组、阳性对照组、模型组、最优处方组,每组 5 只。阳性对照组按 10 mL·kg<sup>-1</sup> 口服灌胃给予地西洋混悬剂,空白组及模型组不给药,最优处方组按 2.2 项下方法操作,观察各组大鼠 1 h 内的睡眠状况,结果见表 4。

由表 4 可知,芳冰鼻吸剂最优处方组与空白组、

表2 芳冰鼻吸剂处方正交试验安排及直观分析

No.	A	B	C	D(空白)	潜伏期	睡眠持续时间	综合评分
					( $\bar{x} \pm s, n=5$ )/min	( $\bar{x} \pm s, n=5$ )/min	
1	3	2	2	1	20.29 ± 2.29	33.67 ± 3.34	37.90
2	2	3	3	1	17.34 ± 1.62	36.21 ± 2.01	40.73
3	1	1	1	1	29.48 ± 1.3	25.39 ± 2.54	28.92
4	1	3	2	3	23.28 ± 2.97	31.12 ± 4.03	35.04
5	2	1	2	2	22.44 ± 2.02	33.37 ± 3.79	36.30
6	2	2	1	3	27.25 ± 0.94	24.89 ± 1.67	30.39
7	1	2	3	2	19.11 ± 2.12	35.72 ± 2.32	39.34
8	3	3	1	2	25.89 ± 3.72	28.02 ± 4.23	32.28
9	3	1	3	3	15.57 ± 1.15	38.63 ± 2.75	42.69
$K_1$	102.27	107.32	91.71	107.41			
$K_2$	107.31	106.76	108.98	107.59			
$K_3$	112.36	107.86	121.25	106.94			
R	3.36	0.37	9.85	0.22			

表3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	15.37	2	266.95	<0.01
B	0.03	2	0.53	>0.05
C	162.75	2	2 827.44	<0.01
D(误差)	0.06	2		

注: $F_{0.01}(2,2)=99$ 。表4 芳冰鼻吸剂处方正交试验验证试验( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	潜伏期/min	睡眠持续时间/min
空白	46.54 ± 2.48 <sup>1)</sup>	7.24 ± 2.41 <sup>1)</sup>
模型	24.4 ± 1.89 <sup>1)</sup>	21.69 ± 3.59 <sup>1)</sup>
最优处方	15.43 ± 1.84	36.04 ± 2.15
阳性对照	7.89 ± 1.88 <sup>1)</sup>	46.27 ± 2.83 <sup>1)</sup>

注:与最优处方组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

模型组相比具有统计学意义,潜伏期较二者短,而睡眠持续时间较二者有所延长。最优处方组与阳性对照组亦具有显著性差异,睡眠持续时间较后者短,入睡潜伏期则较后者长,表明最优处方组虽具有一定的镇静助眠效果,但与阳性对照组相比药效较弱。根据大鼠1 h睡眠状况分析,阳性对照组大鼠在入睡后苏醒次数较少,入睡程度较深(观察结束后,以手敲打干燥器,大鼠未有苏醒迹象),给药组则相对苏醒次数较多,造成这2种现象的原因可能与地西泮的嗜睡<sup>[14]</sup>副作用有关。

## 2.5 芳冰鼻吸剂的制剂工艺考察

### 2.5.1 单因素试验

综合芳冰鼻吸剂中冰片、薄荷脑的溶解性及鼻吸剂的气味考虑,选用90%药用乙醇,通过改变加入药用乙醇的体积,将芳冰鼻吸剂调

配成为5%,10%,15%,20%共4个乙醇体积分数,分别按2.1.2项下方法制备液态鼻吸剂,取1 mL置于切片棉上进行体外释放度试验,并与正交试验的最优处方进行比较。

### 2.5.2 体外释放度试验

体外释放度装置见图1。在具塞锥形瓶内加入无水乙醇25 mL作为接收液,将喷洒鼻吸剂的切片棉置于图1所示“药物”处。在泵适宜吹力的作用下,鼻吸剂内的药物以气体形式释放出来,顺着插管溶于无水乙醇中被收集。取样时间为第5,10,15,20,30,60,120 min。取样后更换装有25 mL无水乙醇的具塞锥形瓶,将收集的溶液转移到25 mL量瓶中,加无水乙醇定容,采用GC测定收集的体外释放液中不同时间段芳樟醇、冰片、薄荷脑的体外累积释放度,色谱条件为HP-5弹性石英毛细管色谱柱(0.32 mm × 30 m, 0.25 μm),载气N<sub>2</sub>,流速2.0 mL·min<sup>-1</sup>,进样口温度250 ℃,分流比10:1, FID检测器温度280 ℃,进样量1.0 μL,柱温升温程序(自60 ℃以5 ℃·min<sup>-1</sup>升至125 ℃;以10 ℃·min<sup>-1</sup>升至210 ℃,维持1 min;以5 ℃·min<sup>-1</sup>升至250 ℃)<sup>[6]</sup>,计算体外释放度,见表5。结果发现芳冰鼻吸剂加入乙醇溶液后,体外释放度变化趋向不一致;药液中乙醇体积分数为5%,15%时,芳樟醇、冰片、薄荷脑释放速率均优于最优处方组,15%乙醇组释放速率最快;而10%乙醇组中,芳樟醇、冰片、薄荷脑释放速率均劣于最优处方组,提示15%乙醇组为最佳,即最优处方组中加入90%药用乙醇0.1 mL时,体外释放度最优。

### 2.5.3 验证试验

将大鼠随机分为模型组、最优处方组、阳性对照组、15%乙醇组,每组5只。模型组不给药,最优处方组按2.2项下方法操作,观察各组

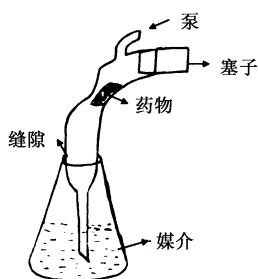


图 1 芳冰鼻吸剂体外释放度装置

表 5 芳冰鼻吸剂的体外释放度试验 %

组别	体外释放度		
	芳樟醇	薄荷脑	冰片
5% 乙醇	3.95	3.23	1.90
10% 乙醇	3.91	2.65	1.43
15% 乙醇	4.57	3.70	2.06
20% 乙醇	3.79	2.79	1.66
最优处方	3.81	3.10	1.46

大鼠 1 h 内的睡眠状况,记录大鼠入睡潜伏期和入睡时间,见表 6。结果显示 15% 乙醇组中大鼠入睡潜伏期较最优处方组显著缩短约 5 min,与阳性对照组的差异亦减少,依然存在统计学差异,但以大鼠睡眠持续时间而言,2 组不存在显著性差异,表明 15% 乙醇组具有较强的药理活性,可发挥镇静助眠的药效。

表 6 芳冰鼻吸剂单因素试验优选处方的验证试验 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ ) min

组别	潜伏期	睡眠持续时间
模型	29.13 ± 4.66 <sup>1)</sup>	20.58 ± 4.16 <sup>1)</sup>
最优处方	18.78 ± 3.37 <sup>1)</sup>	33.34 ± 5.21 <sup>1)</sup>
15% 乙醇	13.26 ± 1.51	43.58 ± 1.94
阳性对照	9.21 ± 1.11 <sup>1)</sup>	43.67 ± 2.03

注:15% 乙醇组与最优处方组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

嗅觉是能激发和唤起情绪的感官,香气可帮助人们舒缓病症,或让头脑清醒,或放松心情消除焦虑帮助入睡,故单因素试验考察时选用具有芳香气味、可溶解冰片和薄荷脑且可促进二者吸收的药用乙醇作为辅助溶剂,制备气味芳香舒适的液体芳冰鼻吸剂,以提高患者服药的顺从性<sup>[15]</sup>。选择体外释放度为考察指标,因含量测定的方法学研究及相关数据已发表<sup>[6]</sup>,故本文未再赘述,只是根据需要稍作介绍,不影响芳冰鼻吸剂处方优选的核心内容,但能体

现处方筛选过程的连贯性和条理性,使文章结构更完整。芳冰鼻吸剂具有药物吸收迅速、起效快、生物利用度高等特点,可避免胃肠道的降解作用和肝脏的首过效应,可为失眠患者提供更良好的给药途径。

### [参考文献]

- [1] Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia [J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(6): 379.
- [2] Bain K T. Management of chronic insomnia in elderly persons [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2006, 4(2): 168.
- [3] Sivertsen B, Krokstad S, Øverland S, et al. The epidemiology of insomnia; associations with physical and mental health; the HUNT-2 study [J]. J Psychosomatic Res, 2009, 67(2): 109.
- [4] 马超, 郑锦, 刘萍, 等. 失眠的中医药研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(9): 1912.
- [5] 齐向华. 失眠症患者“昼不精, 夜不瞑”状态的相关理论及临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2004.
- [6] 李素云, 姜梦丽, 张丽红, 等. 星点设计-效应面法优选组中药芳冰鼻吸剂的制备 [J]. 药学报, 2013, 48(4): 573.
- [7] 刘煜德, 余玲, 陈巧玲, 等. 冰片鼻黏膜刺激性实验观察 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2010, 19(16): 33.
- [8] 刘煜德, 郭珊珊, 余玲, 等. 冰片经鼻给药对鼻黏膜纤毛传输系统功能的影响 [J]. 四川中医, 2010, 28(7): 39.
- [9] 田秋皎, 刘欣, 黄宏焯, 等. 不同浓度乙醇加温湿化改善肺水肿氧疗效果的临床研究 [J]. 护理学杂志: 综合版, 2012, 27(9): 7.
- [10] Suchecki D, Palma B D, Tufik S. Sleep rebound in animals deprived of paradoxical sleep by the modified multiple platform method [J]. Brain Res, 2000, 875(1/2): 14.
- [11] 陶菊春, 吴建民. 综合加权评分法的综合权重确定新探 [J]. 系统工程理论与实践, 2001, 21(8): 43.
- [12] 程鹏, 潘勤, 许善初. 薰衣草精油的生物活性 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2008, 23(1): 7.
- [13] Sugawara Y, Hara C, Tamura K, et al. Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: Sensory evaluation and physiological measurements using optically active linalools [J]. Anal Chim Acta, 1998, 365(1/3): 293.
- [14] 高琳, 高爽. 合理使用苯二氮卓类药物治疗失眠症 [J]. 黑龙江科技信息, 2013(18): 60.
- [15] 王善懿. 一种复方芳香精油的镇静催眠功效及应用研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2010.

[责任编辑 刘德文]