

# 穿心莲内酯自微乳化制剂的处方优化及质量评价

朱双燕, 尹蓉莉\*, 崔名全, 孔艳, 张立, 陈柳钦  
(成都中医药大学, 成都 611137)

**[摘要]** **目的:** 优选穿心莲内酯自微乳化制剂的处方工艺, 并对其质量进行评价。**方法:** 通过溶解度试验、处方配伍对比试验及绘制三元相图优选处方辅料种类和用量范围, 以形成乳液的形态、粒径、自乳化时间、制剂稳定性及 zeta 电位为指标, 采用星点设计-效应面优化法优化自微乳化处方, 并评价其质量。**结果:** 穿心莲内酯自微乳化最佳处方为  $m_{\text{聚山梨酯-80}}:m_{\text{油酸乙酯}}:m_{\text{甘油}}=50:26:26$ , 乳滴粒径 39.5 nm, Zeta 电位 -15.18 mV, 自乳化时间 40.53 s。**结论:** 所制备的穿心莲内酯自微乳化制剂澄清透明, 物理稳定性良好。

**[关键词]** 穿心莲内酯; 自微乳化; 三元相图; 星点设计-效应面法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0055-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013080055

## Prescription Optimization and Quality Evaluation of Andrographolide Self-microemulsion Preparation

ZHU Shuang-yan, YIN Rong-li\*, CUI Ming-quan, KONG Yan, ZHANG Li, CHEN Liu-qin  
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize formulation of andrographolide self-microemulsifying preparation and evaluate its quality. **Method:** Type and dosage range of excipients was selected by solubility test, prescription compatibility comparison test and drawing ternary phase diagram, with appearance, particle size, zeta potential, self-emulsifying time and preparation stability of the formed emulsion as indexes, central composite design-response surface methodology was used to optimize self-microemulsion prescription and evaluate its quality. **Result:** Optimum prescription of this preparation was as following:  $m_{\text{tween-80}}:m_{\text{ethyl oleate}}:m_{\text{glycerol}}=50:26:26$ , particle size 39.5 nm, zeta potential -15.18 mV, self-emulsifying time 40.53 s. **Conclusion:** These acquired andrographolide self-microemulsion preparation was clear and transparent with good physical stability.

**[Key words]** andrographolide; self-microemulsifying; ternary phase diagram; central composite design-response surface methodology

自微乳化药物传递系统是由水不溶性药物、油相、表面活性剂和辅助表面活性剂所组成的口服固体或液体剂型<sup>[1]</sup>。在温和搅拌或胃肠道蠕动下能自发形成水包油乳剂, 能改善难溶性和脂溶性药物

的水溶性, 提高其生物利用度。

穿心莲内酯为二萜内酯类化合物, 具有抗菌、抗炎、免疫调节、保肝利胆等作用<sup>[2]</sup>, 由于难溶于水, 口服生物利用度低。为提高穿心莲内酯的体内生物利用度, 本实验拟将其研制成穿心莲内酯自微乳化释药系统, 采用绘制三元相图和星点设计-效应面优化法<sup>[3]</sup> (CCD-RSM) 对处方进行优化, 筛选最佳处方比例, 并对其进行质量评价。CCD-RSM 具有试验次数少、精度高、方便等优点<sup>[4-5]</sup>, 能综合考虑影响自微乳化处方的各种因素, 快速有效的筛选出最优处方。

**[收稿日期]** 20121115(011)

**[第一作者]** 朱双燕, 在读硕士, 从事药物新剂型及新技术研究, Tel: 13881775843, E-mail: zhushuangyan11@163.com

**[通讯作者]** \* 尹蓉莉, 硕士, 博士生导师, 从事药物新剂型、新剂型及新技术研究, Tel: 028-68289191, E-mail: yinronglili@163.com

## 1 材料

Agilent1200S 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), Nicomp 380 ZLS 型激光粒度仪(美国 PSS 公司), 85-2 型恒温磁力搅拌器(江苏金坛市金城国胜实验仪器厂)。

穿心莲内酯(纯度 98.76%, 南京泽朗医药科技有限公司, 批号 ZL-20110518A), 油酸乙酯(EO, 四川省申联生物科技有限责任公司), 单油酸甘油酯(GMO, 上海千为油脂科技有限公司), 肉豆蔻酸异丙酯(IPM, 国药集团化学试剂有限公司), 中链甘油三酸酯(MCT, 铁岭北亚药用油有限公司), 大豆油(浙江田雨山药用油公司, 批号 20110901, 注射级), 聚氧乙烯氢化蓖麻油-40(RH-40)和聚氧乙烯蓖麻油-35(EL-35)均购于北京凤礼精求商贸有限责任公司, 聚山梨酯 80(Tween 80)和聚乙二醇 400(PEG 400)均购自成都市科龙化工试剂厂, 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 穿心莲内酯溶解度试验** 称取过量的穿心莲内酯加入各种辅料中, 超声 5 h 后静置 24 h, 于 3500 r·min<sup>-1</sup> 离心, 得穿心莲内酯在各辅料中的饱和溶液; 取上清液 2 mL 用甲醇定容至 10 mL, 于 225 nm 处测定吸光度(A), 比较穿心莲内酯在各辅料中溶解度大小。结果穿心莲内酯在油相中溶解度顺序为 EO > MCT > IPM > GMO > 油酸 > 大豆油; 在乳化剂中溶解度大小依次为 Tween-20 > RH-40 > EL-35 > Tween-80, 溶解度差异不大; 在助乳化剂中溶解度大小依次为甘油 > 丙二醇 > 乙二醇 > PEG-400。

**2.2 辅料配伍试验初选处方辅料** 选取穿心莲内酯溶解度较好的 2 种油相(EO, MTC), 2 种助乳化剂(甘油和 1,2 丙二醇)和 4 种乳化剂(Tween-20, Tween-80, RH-40, EL-35)进行配伍对比试验。结果表明乳化剂为 Tween-20 时均不能形成自乳化; RH-40 黏度较大, 乳化时间较长; 处方配伍中助乳化剂甘油助乳化效果明显优于 1,2 丙二醇; 初步筛选出乳化效果较好的乳化剂 Tween-80 和 EL-35, 油相 EO 和 MCT, 助乳化剂甘油。

**2.3 三元相图筛选处方种类及比例范围** 以油相、乳化剂、助乳化剂分别为相图中一项, 将处方量固定为穿心莲内酯 0.01 g, 相图三项的总量 1 g, 采用 Origin Pro 8.5 软件绘制三元相图, 通过对比相图形成的自乳化区域大小, 筛选处方辅料及其比例范围, 见图 1。结果确定处方辅料及其比例范围分别为乳化剂 Tween-80 (40% ~ 80%), 油相 EO (10% ~

50%), 助乳化剂甘油 (10% ~ 50%)。

**2.4 星点设计-效应面优化法优选** 在上述试验基础上, 采用星点设计-效应面优化法筛选最佳处方。以乳化剂、油相、助乳化剂用量为自变量, 因素水平见表 1。以形成乳液的粒径、乳化时间及 Zeta 电位为因变量, 用激光粒度扫描仪测定乳液粒径及 Zeta 电位, 以目测法观察处方是否完全乳化并用秒表记录时间。采用 Design expert 统计软件进行星点设计, 试验安排及结果见表 2。

表 1 穿心莲内酯自微乳化剂处方工艺  
星点设计因素水平

水平	X <sub>1</sub> Tween-80/g	X <sub>2</sub> EO/g	X <sub>3</sub> 甘油/g
-1.732	0.4	0.1	0.1
-1	0.484 53	0.184 53	0.184 53
0	0.6	0.3	0.3
1	0.715 47	0.415 47	0.415 47
1.732	0.8	0.5	0.5

表 2 穿心莲内酯自微乳化剂处方工艺星点试验安排

No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	粒径 (Y <sub>1</sub> )/nm	Zata 电位 (Y <sub>2</sub> )/mv	自乳化时间 (Y <sub>3</sub> )/s
1	0.48	0.18	0.18	14.55	-12.55	36.73
2	0.72	0.18	0.18	38.5	-15.62	43.44
3	0.48	0.42	0.18	77.3	-16.98	48.34
4	0.72	0.42	0.18	56.0	-17.12	27.35
5	0.48	0.18	0.42	29.2	-13.38	33.63
6	0.72	0.18	0.42	18.3	-11.46	28.73
7	0.48	0.42	0.42	122	-21.35	69.86
8	0.72	0.42	0.42	45.5	-17.6	34.65
9	0.40	0.30	0.30	108.3	-20.03	43.68
10	0.80	0.30	0.30	30.5	-13.34	15.34
11	0.60	0.10	0.30	16.8	-9.9	23.87
12	0.60	0.50	0.30	68.7	-19.63	76.97
13	0.60	0.30	0.10	32.9	-12.49	33.75
14	0.60	0.30	0.50	52.8	-18.57	32.56
15~20	0.60	0.30	0.30	40.3	-16.13	54.68

以 Design expert 7.1.3 统计软件进行二项式拟合, 结果回归系数均较高, F 检验合格, 回归方程为 Y<sub>1</sub> = 12.327 - 418.073X<sub>1</sub> + 667.303X<sub>2</sub> + 408.368X<sub>3</sub> - 1 039.219X<sub>1</sub>X<sub>2</sub> - 844.219X<sub>1</sub>X<sub>3</sub> + 372.656X<sub>2</sub>X<sub>3</sub> + 706.101X<sub>1</sub><sup>2</sup> + 39.851X<sub>2</sub><sup>2</sup> + 42.351X<sub>3</sub><sup>2</sup> (R<sup>2</sup> = 0.938 9, P < 0.000 1); Y<sub>2</sub> = 2.529 - 11.351X<sub>1</sub> - 46.230X<sub>2</sub> - 42.563X<sub>3</sub> + 44.625X<sub>1</sub>X<sub>2</sub> + 83.250 X<sub>1</sub>X<sub>3</sub> - 76.688X<sub>2</sub>X<sub>3</sub> - 15.26786X<sub>1</sub><sup>2</sup> + 32.732X<sub>2</sub><sup>2</sup> + 13.607X<sub>3</sub><sup>2</sup> (R<sup>2</sup> = 0.891 4, P = 0.000 9); Y<sub>3</sub> = - 298.902 + 881.526X<sub>1</sub> + 316.572X<sub>2</sub> + 319.875X<sub>3</sub> - 543.844X<sub>1</sub>X<sub>2</sub> - 242.156X<sub>1</sub>X<sub>3</sub> +

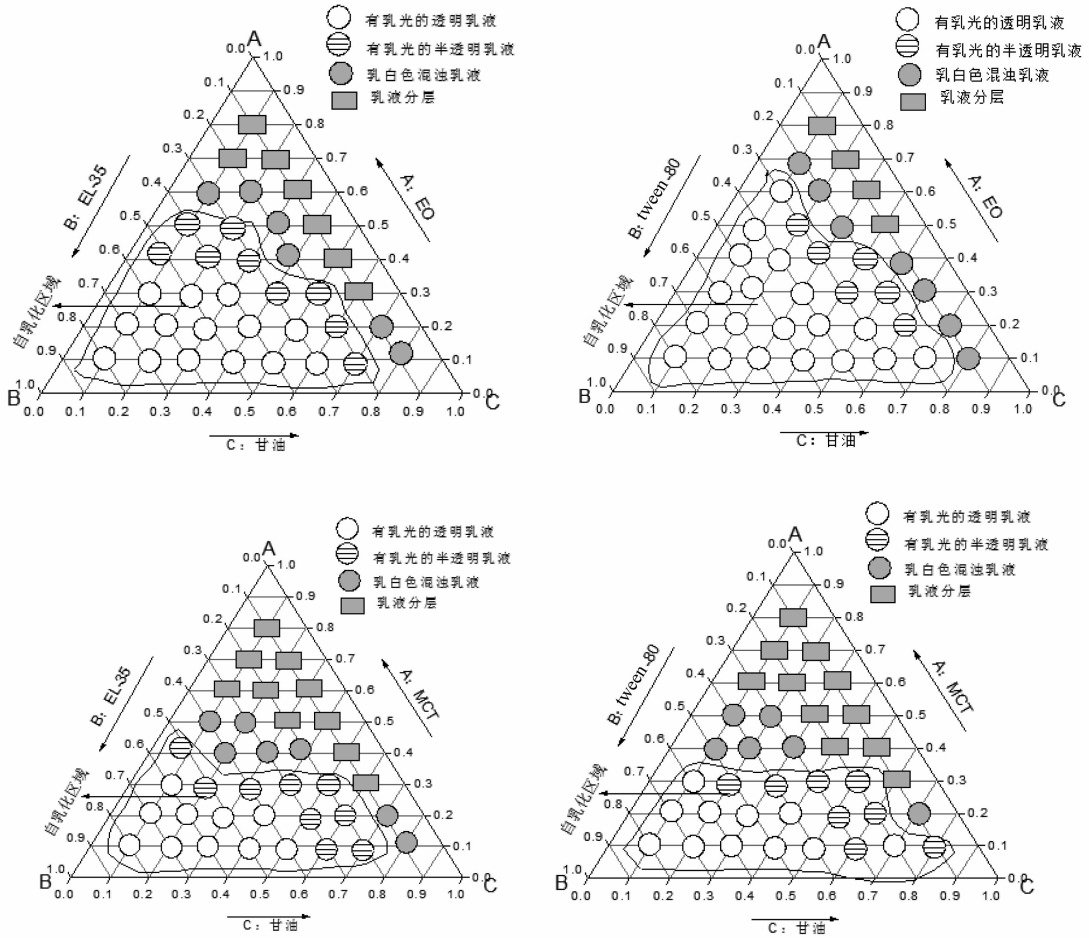


图1 三元相图筛选穿心莲内酯自微乳化剂中乳化剂和油相

437.156 $X_2X_3$  - 591.446 $X_1^2$  - 68.696 $X_2^2$  - 500.321 $X_3^2$  ( $R^2=0.9085, P=0.0004$ )。效应面分析见图2。

由图2可知,在一定范围内 Tween-80 用量对乳滴粒径的影响较大, Tween-80 用量越大, 粒径越小, 之后用量增加, 粒径变化不明显, 而一般常用乳化剂均有一定毒性, 在能形成自微乳的情况下, 尽量降低其用量; 乳滴粒径随 EO 用量增加而变大; 助乳化剂甘油对粒径的影响不大, 随甘油用量的增加, 乳滴粒径缓慢减小。 Tween-80 用量越大, Zeta 电位绝对值越小, EO 和甘油用量越大, Zeta 电位绝对值越大, 其中 EO 对电位的影响最大, 原因为油相中含有游离的脂肪酸, 形成乳液后带有负电性。 Tween-80 用量越大乳化效率越高, EO 用量越大, 乳化效率越低, 原因为 EO 在乳液中形成凝胶状物质, 不易分散, 助乳化剂用量增大, 乳化效率先减小后增高。自微乳化处方筛选原则为自乳化效率越高, 粒径越小, Zeta 电位绝对值越大越好。因此, 本试验以自乳化时间 < 50 s, 粒径 < 50 nm, Zeta 电位 > -15.0 mV 为原

则, 通过 Design expert 7.1.3 统计软件进行分析, 得出最佳处方比例为  $m_{\text{Tween-80}}:m_{\text{EO}}:m_{\text{甘油}}=50:26:26$ 。

## 2.5 质量评价

**2.5.1 外观** 穿心莲内酯自微乳化处方于 37 ℃ 用磁力搅拌器搅拌 15 min 后, 加纯化水 50 mL, 形成澄清透明, 并带淡蓝色乳光的乳液。

**2.5.2 粒径和 Zeta 电位** 用激光粒度扫描仪测定乳液乳滴粒径, 结果平均粒径 39.5 nm, Zeta 电位 -15.18 mV。

**2.5.3 自乳化时间** 用秒表记录穿心莲内酯自微乳化处方加水后, 完全乳化成澄清透明的时间, 结果乳化时间 40.53 s。

**2.5.4 稳定性** 取适量穿心莲内酯自微乳处方用磁力搅拌器搅拌均匀后, 置棕色玻璃瓶中, 密封, 常温下放置, 分别于放置 1, 2, 3, 6 月后考察其外观、自乳化时间、粒径和 Zeta 电位。结果外观均为澄清透明, 带淡蓝色乳光; 粒径分别为 37.5, 41.3, 40.8, 43.6 nm; Zeta 电位依次为 -16.13, -15.73, -15.48, -14.87 mV; 乳化时间依次为 43.18, 44.23,

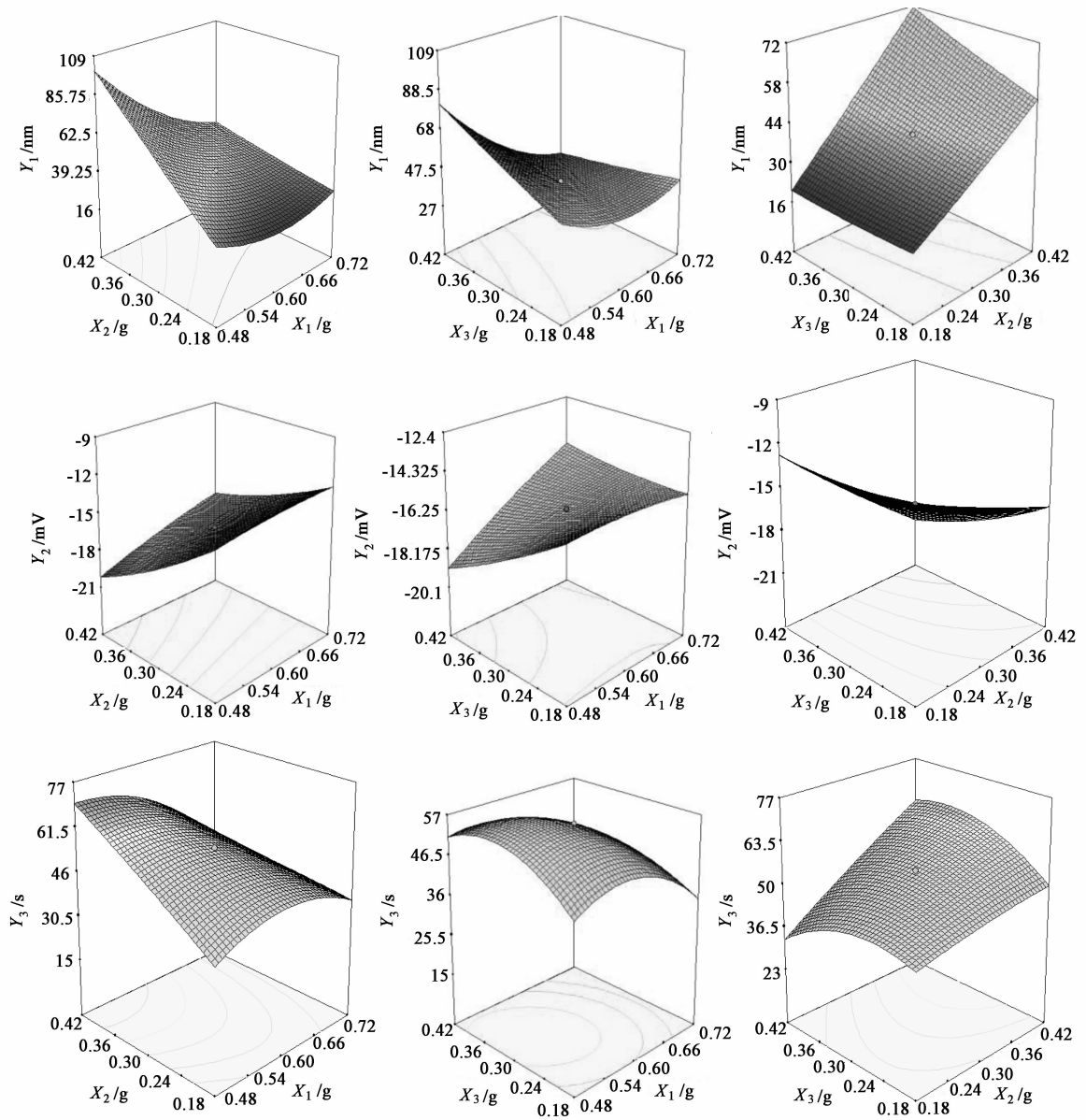


图 2 穿心莲内酯自微乳化处方优化星点设计各因素三维效应面

41.49, 42.89 s。表明优选的穿心莲内酯自微乳化处方稳定性良好。

### 3 讨论

在自微乳化体系中,形成乳液的乳滴粒径大小不仅影响自微乳化体系的稳定性,同时也是影响自乳化吸收的最主要因素。粒径越小,比表面积就越大,药物溶出速率越快,有利于药物的体内吸收<sup>[6]</sup>。Zeta 电位是评价微粒分散体系物理稳定性的重要指标之一,表示带电微粒间相互作用(排斥力和吸引力)大小的重要特征参数。乳液中乳滴带有负电荷,带相同电荷的乳滴互相靠近时,由于电场的排斥作用而难以聚集,提高乳液的稳定性<sup>[7]</sup>,因此乳液 Zeta 电位的绝对值越大乳液越稳定。乳化效率是指

处方加水后在轻微搅拌下形成的乳液完全分散至澄清透明的时间,自微乳化时间越短乳化效率越高。本实验采用 CCD-RSM,以影响自微乳化的 3 个主要因素为考察指标,优选出稳定性良好的穿心莲内酯自微乳化处方。

### [参考文献]

- [1] Vijaykumar Nekkanti, Pradeep Karatgi, Raghavendra Prabhu, et al. Solid self micro-emulsifying formulation for Candesartan Cilexetil[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2010, 11(1):9.
- [2] 李曙光,叶再元. 穿心莲内酯的药理活性作用[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5):984.

# 康复新液 UPLC 指纹图谱研究

吴红梅<sup>1</sup>, 徐峰<sup>2</sup>, 刘李梅<sup>1</sup>, 王祥培<sup>2\*</sup>, 杨明<sup>1,3</sup>

(1. 成都中医药大学中药材标准化教育部重点实验室, 成都 611137;

2. 贵阳中医学院, 贵阳 550002; 3. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

**[摘要]** **目的:** 建立康复新液的 UPLC 特征指纹图谱分析方法, 为快速评价其质量提供依据。**方法:** 采用 ZORBAX RRHD Eclipse plus C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm), 流动相甲醇-0.05% 乙酸溶液, 检测波长 256 nm。对不同厂家生产的 15 批康复新液进行研究, 通过中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2004A 版和聚类分析对指纹图谱进行分析。**结果:** 11 批湖南科伦药业与 3 批四川好医生攀西药业生产的康复新液标定了 10 个共有峰, 相似度 > 0.990; 与对照指纹图谱比较, 内蒙古京新药业生产的康复新液相似度 < 0.900, 标定 8 个共有峰, 指认了指纹图谱中 5 个共有峰。**结论:** 建立的方法快速有效, 可用于评价康复新液的质量。

**[关键词]** 康复新液; 指纹图谱; 聚类分析; 超高效液相色谱

**[中图分类号]** R283.6, R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0059-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013080059

## Investigation of UPLC Fingerprint for Kangfuxin Liquid

WU Hong-mei<sup>1</sup>, XU Feng<sup>2</sup>, LIU Li-mei<sup>1</sup>, WANG Xiang-pei<sup>2\*</sup>, YANG Ming<sup>1,3</sup>

(1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicines, Ministry of Education, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. Guiyang College of TCM, Guiyang 550002, China;

3. Key Laboratory for Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish an UPLC characteristic chromatographic profile analysis method for Kangfuxin liquid, and provide basis for rapid evaluating quality of it. **Method:** Taking ZORBAX RRHD Eclipse plus C<sub>18</sub> column (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm), with methanol-0.05% acetic acid solution as mobile phase, detection wavelength 256 nm. Fifteen batches of Kangfuxin liquid from different manufacturers were investigated, fingerprint was analysed by 2004A edition of chromatographic fingerprint similarity evaluation system and cluster

**[收稿日期]** 20121115(008)

**[第一作者]** 吴红梅, 在读博士, 从事中药新剂型及新制剂研究, Tel: 18780089439, E-mail: 381176659@qq.com

**[通讯作者]** \* 王祥培, 教授, 博士, 从事中药及民族药的品种、品质与资源开发研究, E-mail: wxp0123@126.com

[3] 张小梅, 王云红, 杨荣平, 等. 青蒿素自乳化制剂的设计、优化及质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 59.

[4] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学——药学分册, 2000, 27(5): 292.

[5] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000,

35(8): 530.

[6] Singh A, Worku Z A, Van-den-Mooter G. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(10): 1361.

[7] 陈伟. 细辛脑亚微乳及其鼻腔喷雾系统的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.

**[责任编辑]** 仝燕