

# 补肾温肺微乳口服液的制备工艺优选

冯传平\*

(湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412012)

**[摘要]** 目的: 优选补肾温肺微乳口服液的制备处方。方法: 采用伪三元相图法优选微乳处方, 测定其粒径, 观察透射电镜视图, 并对微乳进行初步物理稳定性考察。结果: 优选处方为油相白术、防风、细辛挥发油, 水相淫羊藿、黄芪、山茱萸等药材提取浓缩液 ( $3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 表面活性剂 Tween-80, 助表面活性剂无水乙醇。电镜视图显示微乳呈类球形, 平均粒径为  $(18.25 \pm 0.08) \text{ nm}$ , 多分散指数 (PDI) 平均值为  $0.212 \pm 0.02$ , 制备的微乳物理稳定性良好。结论: 处方中的挥发油可直接作为油相形成微乳, 制备的微乳粒径分布均匀, 性质稳定。

**[关键词]** 挥发油; 微乳; 伪三元相图法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0034-03

## Optimization of Preparation Technology for Bushen Wenfei Microemulsion Oral Liquid

FENG Chuan-ping\*

(Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhuo 412012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation prescription of Bushen Wenfei microemulsion oral liquid. **Method:** Microemulsion prescription was optimized by pseudoternary phase diagram method, particle size was measured, transmission electron microscopic view was observed, and initial physical stability of microemulsion were investigated. **Result:** Optimum prescription was: volatile oil from *Atractylodes macrocephala*, *Saposhnikovia divaricata* and *Asarum sieboldii* as oil phase, extraction concentration liquid ( $3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) of *Epimedium brevicornum*, *Astragalus membranaceus* and *Cornus officinalis* as water phase, Tween-80 as surfactant, ethanol as cosurfactant. Electron microscope view showed microemulsion was spherical, average particle size was  $(18.25 \pm 0.08) \text{ nm}$ , average PDI was  $0.212 \pm 0.02$ , physical stability of prepared microemulsion was good. **Conclusion:** Volatile oil from the prescription could be oil phase to form microemulsion, particle size of prepared microemulsion distributed uniform with stable nature.

**[Key words]** volatile oil; microemulsion; pseudoternary phase diagram method

补肾温肺微乳口服液为我校附属医院院内制剂, 由淫羊藿、黄芪、防风、白术等 10 味中药组成, 主要用于过敏性鼻炎、支气管哮喘、由 I 型变态反应引起的湿疹等疾病, 同时能提高人体免疫能力。方中白术、防风、细辛等药材富含挥发油成分, 经现代药

理研究证明其具有一定药理活性<sup>[1]</sup>。本研究采用伪三元相图法筛选微乳处方, 以处方中挥发油作为油相, 其他药材提取浓缩液作为水相制备微乳, 可有效地解决挥发油的物理稳定性问题。

### 1 材料

AE240 型电子分析天平 (瑞士 METTLER), H1650 型高速离心机 (长沙湘仪离心机厂), XMTD-204 型数显恒温磁力搅拌器 (金坛市恒丰仪器制造有限公司), MS3000 型激光粒度分析仪 (英国马尔文仪器有限公司), GEM-100CXR 型透射电镜 (日本电子株式会社), SYZ-A 型高纯水蒸馏器 (金坛市晶

**[收稿日期]** 20120207(006)

**[基金项目]** 湖南省中医药科研计划项目(2010117)

**[通讯作者]** \* 冯传平, 硕士, 讲师, 从事药物制剂与药物分析研究, Tel: 13789065051, E-mail: everyday76@163.com

玻仪器厂)。

聚山梨醇酯(Tween-80,天津市化学试剂三厂),失水山梨醇脂(Span-80,国药集团化学试剂有限公司),聚乙二醇(PEG-400,国药集团化学试剂有限公司),甘油(天津市恒兴化学试剂有限公司),1,2-丙二醇(国药集团化学试剂有限公司),泊洛沙姆-108(天津市恒兴化学试剂有限公司),白术、防风、细辛挥发油(自制),淫羊藿、黄芪、山茱萸等药材购自湖南三湘中药饮片有限公司,经本校生药教研室彭学著副教授鉴定符合2010年版《中国药典》规定,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 油相亲水亲油平衡值(HLB)考察** 取Span-80和Tween-80配制HLB分别为8,10,12,13,15的混合表面活性剂,按油-水-乳化剂质量比为1.2:1:0.8的比例制备初乳,分别加水5 mL稀释制成乳剂,离心20 min( $3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ),观察各乳剂的分层情况。结果HLB为8时,分层明显;HLB为10时,有部分分层,HLB为12,13,15时制得的乳剂较稳定,未见分层,故试验选择HLB 12~15。

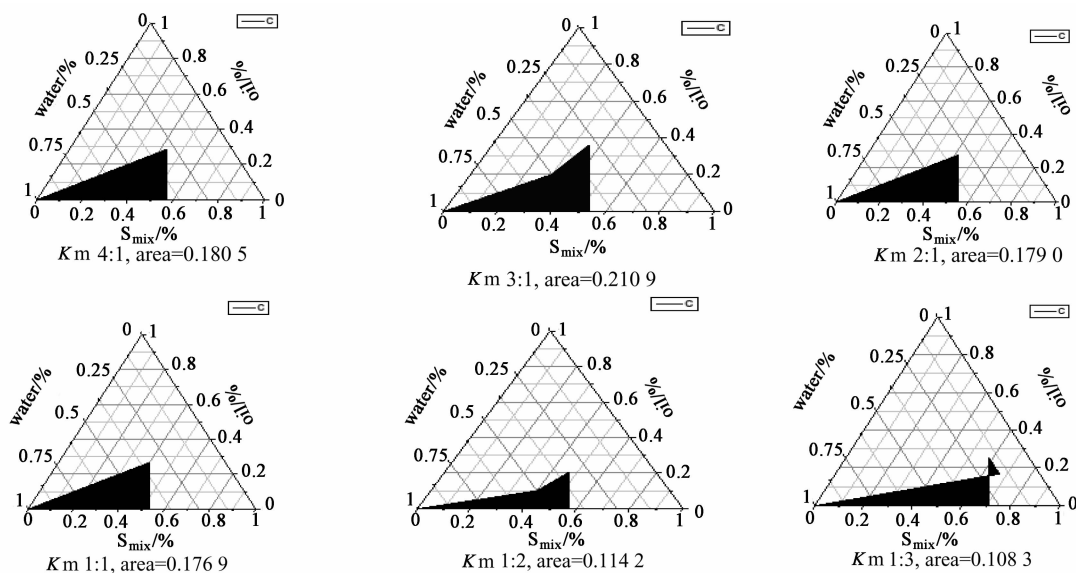


图1 Tween-80与无水乙醇组合伪三元相图

由图1可知,当Km 3:1时微乳相图区域面积最大,故确定Km 3:1,即Tween-80-无水乙醇3:1。

**2.4 水相的选择** 将处方中淫羊藿、黄芪、山茱萸等药材提取液分别浓缩到相当于原药材1,1.5,3,5,8  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为水相,以挥发油为油相,按优选出的处方制备微乳,考察微乳成型情况。结果表明药材提取液浓缩至1~3  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时可以形成微乳,浓缩至5  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时不能形成微乳,故选用浓缩至3  $\text{g}\cdot$

**2.2 表面活性剂和助表面活性剂初选** 选择Tween-80,Span-80,泊洛沙姆-108 3种表面活性剂(S)进行初选,以常用的甘油,无水乙醇,PEG-400,1,2-丙二醇为助表面活性剂(cos),按 $V_S:V_{\text{cos}}=3:1$ , $V_{\text{oil}}:V_{S_{\text{mix}}}=3:7$ 的比例两两依次组合,加水滴定,观察微乳形成情况。结果显示,只有Tween-80与无水乙醇组合可形成微乳。

**2.3 表面活性剂和助表面活性剂的优选** 在上述试验基础上,为保证微乳的稳定性,采用伪三元相图法对表面活性剂和助表面活性剂比列进一步优选。将2.2项下筛选出的组合,按 $V_S:V_{\text{cos}}(Km)=4:1,3:1,2:1,1:1,1:2,1:3,1:4$ 的比例配制混合表面活性剂( $S_{\text{mix}}$ ),再按 $V_{\text{oil}}:V_{S_{\text{mix}}}=1:9,2:8,3:7,4:6,5:5,6:4,7:3,8:2,9:1$ 的比例称取 $S_{\text{mix}}$ 和oil置于西林瓶内,磁力搅拌器不停地搅拌使体系混合均匀,用微量滴定管向混和液中缓慢滴加重蒸水,不停搅拌,使各组分充分混匀至微浑浊,记录系统的状态变化情况<sup>[2]</sup>,运用绘图软件Origin8.0把相应的点绘制在伪三元相图上,计算微乳区的面积(阴影部分为微乳相图区域,图1)。

$\text{mL}^{-1}$ 的药材提取液为水相。

综合以上试验结果,最后确定微乳的处方为白术、防风、细辛挥发油为油相,淫羊藿、黄芪、山茱萸等药材提取浓缩液(3  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )为水相,Tween-80为表面活性剂,无水乙醇为助表面活性剂。制备方法为按处方量称取各相置于容器中,磁力搅拌器不停地搅拌使体系混合均匀,加入药材提取浓缩液,搅拌20 min,即得到红棕色、透明的微乳。

**2.5 微乳显微形态观察** 取所制得微乳液,于 37 ℃ 水浴中加入 100 倍量同温蒸馏水,制得微乳样品。将载有聚乙烯醇缩甲醛 (Formvar) 支持膜的铜网置于蜡板上,在膜上滴加 2 μL 的微乳样品,自然晾干。取 1 滴 2% 磷钨酸 (NaOH 调 pH 7.4) 滴在蜡板上,将晾干的铜网倒覆于染液上,负染 15 min,用蒸馏水冲洗,滤纸吸干,采用透射电镜观察,结果见图 2。由透射电镜照片可以看出,微乳内相粒子为规整的球形,分布较均匀。

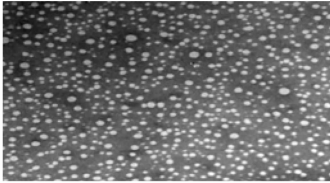


图 2 补肾温肺微乳电镜观察 (HE ×4.5 万倍)

**2.6 粒径分布的测定** 取所制得微乳液于 37 ℃ 水浴中,加入 100 倍量同温蒸馏水,制得微乳样品。用马尔文纳米粒度测定仪测定粒径分布 (图 3)。结果可知所制得微乳液的平均粒径为 (18.25 ± 0.08) nm。

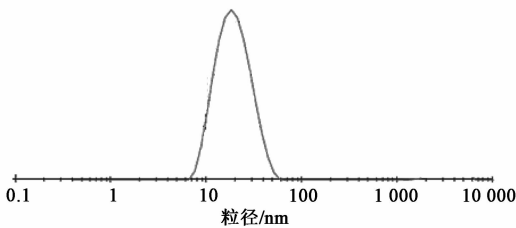


图 3 补肾温肺微乳粒径分布

### 2.7 初步稳定性考察

**2.7.1 离心加速试验** 取所制得微乳液适量置于试管中,密封,置于高速离心机中,室温条件下离心 2 次 (10 000 r·min<sup>-1</sup>),每次离心 20 min,取出观察变化。结果发现微乳液仍保持透明均匀,无沉淀,未见油水分层。

**2.7.2 60 ℃ 水浴对微乳稳定性的影响** 取所制得微乳液适量置于试管中,密封,置于 60 ℃ 水浴中观察变化,经过 3 d 水浴,结果微乳液仍保持透明均匀,无沉淀,未见油水分层。

**2.7.3 pH 对微乳稳定性的影响** 取所制得微乳液适量 2 份置于容器中,用 pH 酸度计测得微乳液的 pH 为 4.85。向其中 1 份缓慢滴加 0.5 mol·mL<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液,观察变化,当 pH 12.00 时,微乳液仍

保持透明均匀,无分层,继续滴加氢氧化钠溶液,当 pH 12.50 时,微乳液开始混浊,并出现油水分层。另 1 份缓慢滴加 0.5 mol·mL<sup>-1</sup> 的盐酸溶液,观察变化,当 pH 2.5 时,微乳液仍保持透明均匀,无分层,继续滴加盐酸溶液,当 pH 2.00 时,微乳液开始混浊,并出现油水分层。结果表明在 pH 2.5 ~ 12 时,该微乳液能保持稳定。

**2.7.4 室温、冷藏对微乳稳定性的影响** 取所制得微乳液适量置于试管中,密封,分别于室温与冷藏 (4 ℃) 放置 3 个月,观察变化。结果微乳液在室温和冷藏条件下,仍保持透明均匀,未见油水分层现象,表明该微乳液性质稳定,成型性良好。

### 3 讨论

微乳是一种热力学和动力学都相对稳定的体系,通常由表面活性剂、助表面活性剂、油相、水相组成的一种澄明或带乳光的自发形成的液体,其制备不需要特殊设备<sup>[3]</sup>。通过一定的方法使挥发油有效成分在最后成型体系中与水相混溶,其稳定性对中药合剂的质量是很重要的。通常一些挥发油、脂溶性物质等难溶性药物可借助胶束增溶,形成澄明溶液<sup>[4]</sup>。据此,考虑制成微乳是解决挥发油稳定性问题的有效途径之一。

本试验在表面活性剂和助表面活性剂的筛选中,选择对皮肤和黏膜刺激性极低、溶血性很小的 Tween-80 作为微乳体系的表面活性剂,是比较合适的;选择无水乙醇作为助表面活性剂,既具有辅助乳化作用,同时又可作为方中其他醇溶性成分的潜溶剂。

### [参考文献]

- [1] 阴健,郭力弓. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京:学苑出版社,1993:1.
- [2] 李学敏,吴清,杜守颖,等. Box-Behnke 法优化川芎微乳处方[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):1.
- [3] Lee M J, Le M H, Shin C K. Inverse targeting or drug to reticuloendothelial system--rich organs by lipid microemulsion emulsified with poloxamer 38[J]. Int J Pharm, 1995,113(2):175.
- [4] 毕殿洲. 药剂学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997:488.

[责任编辑 全燕]