

## 复方彻清膏微乳的制备及稳定性研究

刘伟<sup>1</sup>, 张莹莹<sup>1</sup>, 周文杰<sup>3</sup>, 杨荣平<sup>1,2\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137
2. 西南大学, 重庆 400715
3. 天圣制药集团股份有限公司, 重庆 400065

**摘要:** 目的 制备复方彻清膏微乳, 并考察其稳定性。方法 通过溶解度实验结合单因素考察绘制伪三元相图, 筛选处方组成, 再以乳化剂、油相和助乳化剂的质量分数为自变量, 以微乳粒径和载药量为响应值, 采用 Box-Behnken 设计-效应面法优化处方, 并对其稳定性进行考察。结果 复方彻清膏微乳的最优处方为聚氧乙烯氢化蓖麻油 (RH40)-聚乙二醇 400 (PEG400)-肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)-水 (0.33:0.16:0.16:0.35), 平均载药量为 224.17 mg/mL, 平均粒径为 56.50 nm, 在 4 ℃ 和 25 ℃ 避光条件下稳定性良好。结论 制备得复方彻清膏微乳外观性状良好, 载药量高, 粒径小, 稳定性较好, 可明显增加彻清膏挥发油的溶解度。

**关键词:** 复方彻清膏微乳; 藁本内酯; 挥发油; 伪三元相图; Box-Behnken 设计-效应面法; 稳定性

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)14-3252-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.010

## Preparation and stability of Compound Cheqinggao microemulsion

LIU Wei<sup>1</sup>, ZHANG Ying-ying<sup>1</sup>, ZHOU Wen-jie<sup>3</sup>, YANG Rong-ping<sup>1,2</sup>

1. The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province-Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Southwest University, Chongqing 400715, China
3. Tiansheng Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chongqing 400065, China

**Abstract: Objective** To optimize the composition of Compound Cheqinggao microemulsion and investigate its stability. **Methods** Suitable emulsifier, co-emulsifier, and oil phase were selected by solubility method, and the pseudo ternary phase diagram was drawing by water titration. Then, the factors with the mass fraction of emulsifier, co-emulsifier, and oil phase as the independent variables, and the drug loading and particle size as response value, using Box-Behnken design-response surface method to determine the best prescription ratio and investigate its stability. **Results** The optimal composition of substrate from Compound Cheqinggao microemulsion was as follows: 33% of polyoxyethylene hydrogenated castor oil (RH40), 16% of polyethylene glycol (PGE400), 16% of Isopropyl palmitate, and 35% of water. Under these conditions, drug loading was 224.17 mg/mL and the particle size was 56.50 nm. Compound Cheqinggao microemulsion has good stability at 4 ℃ and 25 ℃ in dark conditions. **Conclusion** The prepared microemulsion has good appearance, high drug loading, suitable particle size, and good stability, which could greatly increase the solubility of Compound Cheqinggao volatile oil.

**Key words:** Compound Cheqinggao microemulsion; ligustilide; volatile oil; pseudo ternary phase diagram; Box-Behnken design-response surface method; stability

收稿日期: 2018-01-30

基金项目: 重庆市科委应用开发重大项目 (cstc2014yykfC10006)

作者简介: 刘伟 (1993—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药炮制与制剂研究。Tel: 13628348055 E-mail: 798649081@qq.com

\*通信作者 杨荣平, 博士, 研究员, 从事中药制剂新剂型、新技术及其分析研究。Tel: (023)89029056 E-mail: 55027739@qq.com

复方彻清膏出自明代邵以正的《徐氏胎产方》，主要用于治疗外感头痛，处方由川芎、细辛、当归、藁本、薄荷等8味药物组成，方中药味多辛温升散，含有大量挥发油<sup>[1-4]</sup>。本课题组在前期药理研究中发现，复方彻清膏挥发油具有明显的解热、抗炎、镇痛作用，在硝酸甘油偏头痛模型中，能够增加大鼠血浆中的五羟色胺（5-HT）；通过鼻腔给药，可以提高正常小鼠的痛阈值。临床上多用复方彻清膏散剂治疗多种感冒和鼻炎引起的并发性头痛，但由于散剂易吸湿、携带不便等原因限制了其临床应用。此外，彻清膏挥发油作为处方主要药效部位，水溶性及稳定性较差，口服生物利用度较低。为提高制剂稳定性，扩大临床应用范围，将其制成现代剂型更具有应用价值。

微乳是由水相、油相、乳化剂和助乳化剂组成的各向同性的热力学和动力学稳定的体系<sup>[5-10]</sup>，其粒径在10~100 nm，分散均匀，能够增加药物的溶解度，提高稳定性<sup>[11-15]</sup>。本实验以微乳作为药物载体，将彻清膏挥发油制备成鼻用喷雾剂，通过鼻腔给药，药物经鼻腔黏膜后，迅速被吸收，达到速效作用。本实验在前期研究基础上，以彻清膏挥发油作为药物模型，以藁本内酯作为指标性成分，通过测定藁本内酯在各辅料中的溶解度，筛选增溶效果较好的油相、乳化剂和助乳化剂，采用水滴定法制备微乳<sup>[16]</sup>，绘制伪三元相图，确定复方彻清膏微乳处方组成，再采用Box-Behnken设计-效应面法对方进行优化<sup>[17-18]</sup>，确定最佳处方配比，并对其稳定性进行考察，为后期研究奠定基础。

## 1 仪器与材料

XP-26微量电子天平，瑞士Mettler Toledo公司；岛津LC-20高效液相色谱仪，日本岛津公司；UPR-11-40超纯水机，四川优普超纯科技有限公司；HH-ZK4恒温水浴锅，重庆东悦仪器有限公司；H3-18K台式高速离心机，湖南可成仪器设备有限公司；Zetasizer激光粒度仪，英国Malvern公司；DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器、SHA-C型恒温水浴振荡器，巩义市予华仪器有限责任公司；SHH-1000SD药品稳定性试验箱、SHH-1000GD-2药品强光照试验箱，重庆市永生实验仪器厂。

藁本内酯对照品（批号111737-201608，质量分数≥98%），中国食品药品检定研究院；月桂酸异丙酯（IPP）、肉豆蔻酸异丙酯（IPM）、油酸乙酯（EO）、辛酸葵酸甘油三酯（GTCC）均购于国药集

团化学试剂有限公司；聚山梨酯80（Tween-80，T80）、1,2-丙二醇、甘油、聚乙二醇-400（PEG400）、无水乙醇均购于成都科龙化学试剂厂；辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯（Labrasol）、二乙二醇单乙基醚（Tianscutol P，TP）、油酸聚乙二醇甘油酯（Labrafil M 1944 cs，LM）、氢化蓖麻油聚氧乙烯醚（Co-40）均购于嘉法师（上海）贸易有限公司；聚氧乙烯氢化蓖麻油（RH40）购于上海运宏化工制剂辅料技术有限公司；彻清膏挥发油（实验室自制），甲醇为色谱纯，水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 藁本内酯定量测定方法的建立

**2.1.1 对照品溶液的制备** 精密称定藁本内酯对照品适量于棕色量瓶中，加甲醇稀释定容，制得10.79 mg/mL的对照品储备液，精密移取储备液0.8 mL于10 mL棕色量瓶中，作为对照品溶液。

**2.1.2 供试品溶液的制备** 取彻清膏微乳1 g，加甲醇定容至10 mL棕色量瓶中，混匀，超声20 min，0.22 μm滤膜滤过，取续滤液，即得。

**2.1.3 色谱条件** 色谱柱为Ultimate AQ-C<sub>18</sub>柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为甲醇-水（70：30）；检测波长为328 nm；体积流量为0.8 mL/min；进样体积为10 μL；柱温为35℃。

**2.1.4 线性关系考察** 分别精密吸取“2.1.1”项下的藁本内酯对照品贮备液0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mL于10 mL棕色量瓶中，用甲醇稀释成系列质量浓度的对照品溶液，分别精密吸取上述对照品溶液10 μL，进样，按照“2.1.3”项下色谱条件进行检测，以质量浓度为横坐标（X），峰面积值为纵坐标（Y）进行线性回归分析，得藁本内酯线性回归方程为 $Y=1.7 \times 10^6 X + 23\,160$ ， $r=0.999\,9$ ，结果表明，藁本内酯在0.21~1.28 mg/mL线性关系良好。

**2.1.5 精密度试验** 精密吸取“2.1.1”项下对照品溶液，连续进样6次，测定峰面积，结果藁本内酯峰面积RSD值为0.30%，表明仪器精密度良好。

**2.1.6 稳定性试验** 分别精密吸取“2.1.1”项下对照品溶液和“2.1.2”项下供试品溶液各10 μL，分别在0、2、4、8、12、24 h进样分析，测定峰面积，结果峰面积的RSD值分别为0.38%和0.54%，表明对照品溶液和供试品溶液在24 h内稳定。

**2.1.7 重复性试验** 取批号为171023的复方彻清膏微乳6份，按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.1.3”项下色谱条件测定峰面积，计算

藁本内酯质量分数。结果藁本内酯质量分数的 RSD 值为 1.15%，表明该方法重复性良好。

**2.1.8 加样回收率试验** 精密量取已知藁本内酯质量分数的供试品（批号为 171023）6 份，精密加入藁本内酯对照品 0.15 mg，按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.1.3”项下色谱条件对藁本内酯含量进行检测，回收率为 99.72%~102.43%，平均回收率为 101.74%，RSD 为 0.58%，表明该方法准确可靠。

## 2.2 复方彻清膏微乳处方筛选

**2.2.1 挥发油的制备** 按照处方比例称取各药材，粉碎，过 20 目筛，加入萃取釜中，采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取法萃取，设定萃取压力为 35 MPa，萃取温度 55 °C，CO<sub>2</sub> 体积流量为 2 L/min，萃取时间 3 h，分离，得挥发油（得率 0.47%），置 4 °C 冰箱避光保存。

**2.2.2 溶解度的考察** 精密称取复方彻清膏挥发油 1 g，分别与 1 mL 油相、乳化剂、助乳化剂混合，置于具塞离心管中，涡旋 30 min，置于 37 °C 恒温振荡器避光振荡 24 h 使其达到溶解平衡，以 10 000 r/min 离心 15 min，取上清液 0.5 mL，加甲醇定容至 10 mL，混匀，过 0.22 μm 滤膜，取续滤液，进样 10 μL，检测藁本内酯峰面积，计算在不同油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度。结果见表 1。通过溶解度的考察，选择藁本内酯溶解度较大的 IPM、GTCC 和 LM 作为初选油相，RH40、T80 和 Labrasol 作为初选乳化剂，PEG400、无水乙醇和 TP 作为初选助乳化剂。

**2.2.3 油相的选择** 以 RH40 为乳化剂，以 PEG400 为助乳化剂，确定乳化剂和助乳化剂的质量比（ $K_m$ ）等于 2 作为混合乳化剂，混合乳化剂分别与不同油

表 1 藁本内酯在不同组分中的溶解度

Table 1 Solubility of ligustilide in different matrixes

| 类别   | 试剂       | 藁本内酯溶解度/(mg·mL <sup>-1</sup> ) |
|------|----------|--------------------------------|
| 油相   | IPM      | 115.80                         |
|      | IPP      | 62.21                          |
|      | GTCC     | 102.80                         |
|      | EO       | 77.52                          |
|      | LM       | 186.03                         |
| 乳化剂  | RH40     | 328.08                         |
|      | Co-40    | 138.42                         |
|      | Labrasol | 231.04                         |
|      | T80      | 288.18                         |
| 助乳化剂 | 丙三醇      | 103.15                         |
|      | 1,2-丙二醇  | 63.70                          |
|      | PEG400   | 189.83                         |
|      | 无水乙醇     | 233.82                         |
|      | TP       | 167.40                         |

相（IPM、LM、GTCC）按照 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的比例用磁力搅拌器混合均匀，电动磁力搅拌同时加水滴定至形成澄清透明的微乳。以溶液由浑浊变澄清或由澄清变浑浊的点为临界点，记录加水量，绘制伪三元相图，根据微乳区域大小和形成微乳等级评分（颜色澄清透亮或微泛蓝色乳光，流动性呈水样计为 5 分；颜色透亮无蓝色乳光，略黏稠记为 4 分；为蓝白色溶液，流动性较好计为 3 分；为凝胶状，流动性差，计为 2 分；乳白色溶液，计为 1 分）选择适宜的油相，结果见图 1。当 IPM 为油相时，形成微乳区域面积最大，外观评分为 5 分；GTCC 为油相时，形成微乳区域面积较小，外观评分为 4 分，且乳化所需时间较长；LM 为油相时，形成微乳区域

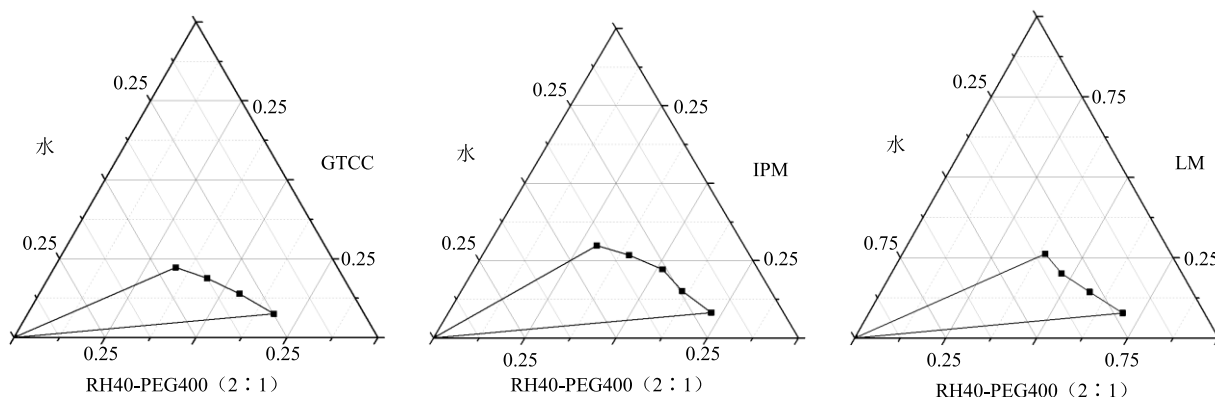


图 1 不同油相所得伪三元相图

Fig. 1 Pseudo ternary phase diagram of different oil phases

面积最小,外观评分为 5 分;因此,选择 IPM 作为油相。

**2.2.4 乳化剂的选择** 以 IPM 为油相,PEG400 为助乳化剂,确定  $K_m$  值为 2,油相和不同乳化剂(RH40、T80、Labrasol)组成的混合乳化剂按照 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的比例混匀,按照“2.2.3”项下操作加水滴定,判断临界点,记录加水量,绘制伪三元相图,选择适宜的乳化剂。结果见图 2。当乳化剂为 Labrasol 时,始终不能形成澄清透明的微乳,无法绘制伪三元相图。RH40 为乳化剂时,所得微乳区域面积较大,外观评分为 5 分;T80 为乳化剂时,所得微乳区域面积较小,外观评分为 4 分。因此,选择 RH40

为乳化剂。

**2.2.5 助乳化剂选择** 以 IPM 为油相,以 RH40 为乳化剂,乳化剂分别与不同助乳化剂(PEG400、无水乙醇和 TP)按照  $K_m$  为 2 制备混合乳化剂,混合乳化剂与油相按照 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的比例混匀,按照“2.2.3”项下操作加水滴定,判断临界点,记录加水量,绘制伪三元相图,选择适宜的助乳化剂。结果见图 3。PEG400 和无水乙醇为助乳化剂时,所得微乳区域面积均较大,外观评分均为 5 分;TP 为助乳化剂时,所得微乳区域面积较小,外观评分为 4 分;由于乙醇作为助乳化剂所得微乳稳定性较差,因此,选择 PEG400 作为助乳化剂。

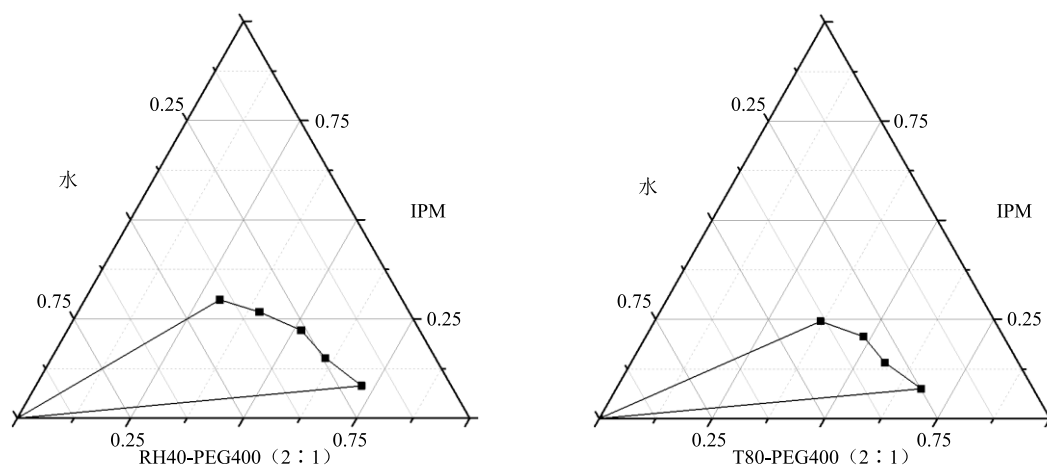


图 2 不同乳化剂所得伪三元相图

Fig. 2 Pseudo ternary phase diagram of different emulsifiers

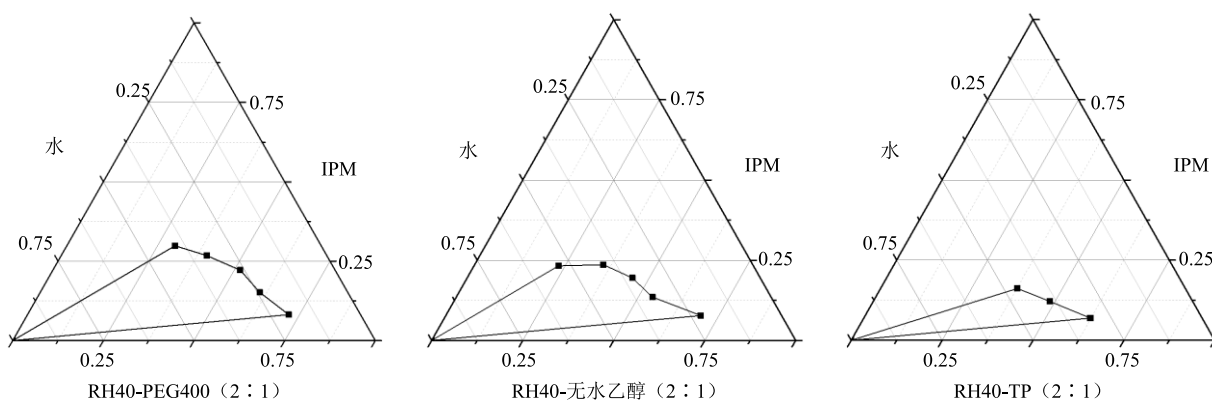
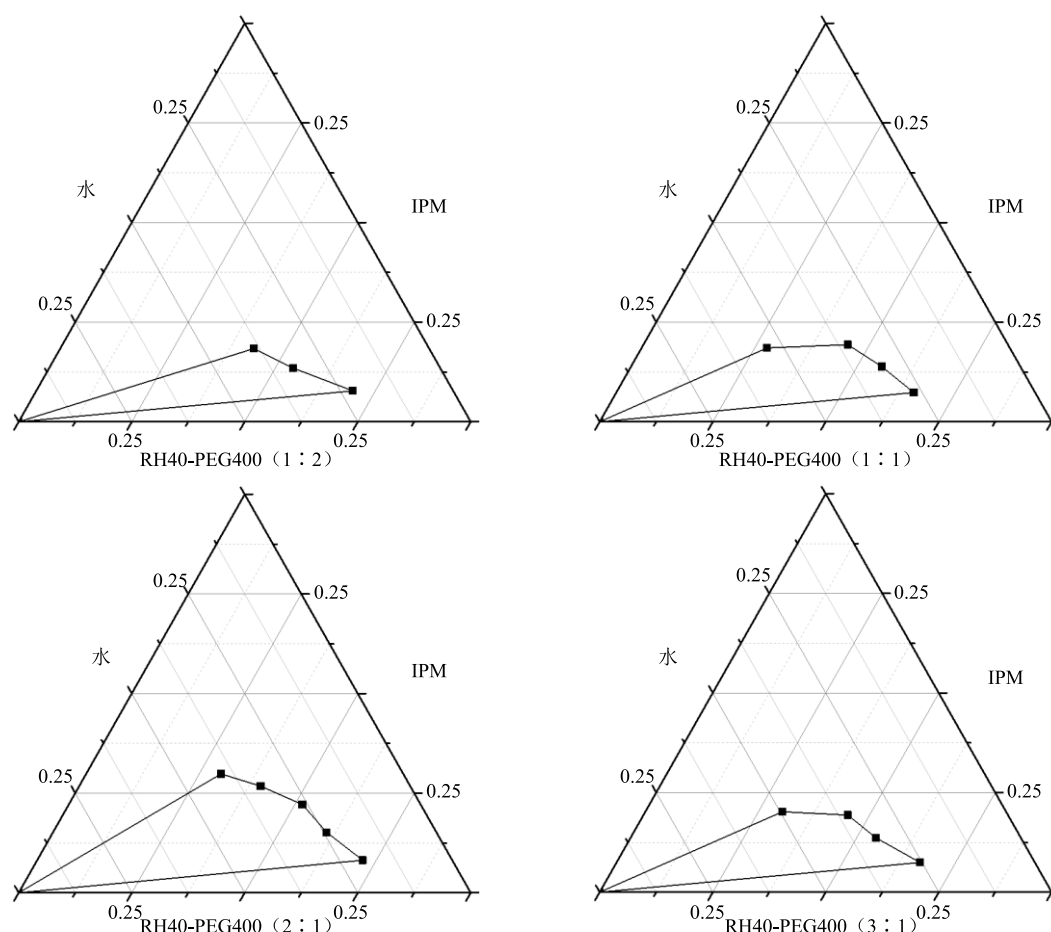


图 3 不同助乳化剂所得伪三元相图

Fig. 3 Pseudo ternary phase diagram of different co-emulsifiers

**2.2.6  $K_m$  值的选择** 以 IPM 为油相、RH40 为乳化剂,选择 PEG400 作为助乳化剂,乳化剂与助乳化剂分别按照  $K_m$  值为 0.5、1、2、3 混合得混合乳化剂,混合乳化剂与油相按照 1:9、2:8、3:7、4:

6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的比例混匀,按照“2.2.3”项下操作加水滴定,判断临界点,记录加水量,绘制伪三元相图,选择适宜的  $K_m$  值,结果见图 4。不同  $K_m$  值所得微乳外观评分均为 5 分,

图 4 不同  $K_m$  值所得伪三元相图Fig. 4 Pseudo ternary phase diagram of different  $K_m$  values

$K_m$  值为 2 时所得微乳区域面积最大, 因此, 选择  $K_m$  等于 2。

### 2.3 复方彻清膏微乳处方的优化

**2.3.1 Box-Behnken 设计-效应面法** 通过上述单因素考察, 选择彻清膏微乳处方以 IPM 为油相, RH40 为乳化剂, PEG400 为助乳化剂, 并且, 根据伪三元相图确定油相用量为 5%~30%, 乳化剂用量为 19.35%~48%, 助乳化剂用量为 9.67%~24%。采用 Box-Behnken 设计-效应面法对方剂配比进行优化, 以乳化剂 (A)、助乳化剂 (B) 和油相 (C) 的质量分数为自变量, 以载药量 (以藁本内酯含量计算,  $Y_1$ ) 和粒径 ( $Y_2$ ) 作为响应值, 用 Design Expert 8.0.5 软件进行优化设计, 确定处方最佳配比。试验因素安排表见表 2。

**2.3.2 模型拟合** 按照表 2 试验安排, 称取相应质量分数的油相、乳化剂和助乳化剂混合, 用水补充剩余量, 加入过量的复方彻清膏挥发油, 在 35 °C 恒温避光振荡 24 h, 取出, 10 000 r/min 离心 15 min,

取上清液适量于棕色量瓶中, 加甲醇稀释定容, 测定各组中藁本内酯载药量; 另外将各组实验所得微乳加水稀释 100 倍, 采用 Zetasizer 激光粒度仪测定粒径。最后用 Design Expert 8.0.5 软件对实验所得数据进行二项式拟合, 得拟合方程为  $Y_1 = 225.00 + 19.25 A + 32.50 B + 20.75 C + 9.25 AB - 20.75 AC + 28.25 BC - 42.12 A^2 - 35.13 B^2 - 20.63 C^2$  ( $r^2 = 0.9404$ ,  $P < 0.0016$ );  $Y_2 = 54.00 - 10.50 A + 7.50 B + 33.00 C + 4.50 AB - 26.00 AC + 14.00 BC + 13.05 A^2 + 0.55 B^2 + 23.55 C^2$  ( $r^2 = 0.9056$ ,  $P < 0.0074$ )。两方程中相关系数分别为  $r_1 = 0.9697$ ,  $r_2 = 0.9516$ ,  $P$  值均小于 0.01, 结果表明此设计模型拟合良好, 可以用此模型预测和分析复方彻清膏微乳处方。

**2.3.3 效应面优化** 采用 Design Expert 8.0.5 软件绘制不同自变量对响应值的效应曲面图, 分别固定油相、助乳化剂和乳化剂 3 个因素中的其中 1 个因素, 绘制其他 2 个因素对载药量和粒径影响的效应曲面图, 结果见图 5、6。当油相为 17.5% 时, 载药

表 2 Box-Behnken 试验设计与结果  
Table 2 Box-Behnken design and results

| 编号 | A/%        | B/%       | C/%       | 载药量/<br>(mg·mL <sup>-1</sup> ) | 粒径/nm  | 编号 | A/%        | B/%       | C/%       | 载药量/<br>(mg·mL <sup>-1</sup> ) | 粒径/nm  |
|----|------------|-----------|-----------|--------------------------------|--------|----|------------|-----------|-----------|--------------------------------|--------|
| 1  | 19.35 (-1) | 9.67 (-1) | 17.50 (0) | 136.04                         | 84.34  | 10 | 33.68 (0)  | 16.84 (0) | 17.50 (0) | 167.23                         | 83.11  |
| 2  | 33.68 (0)  | 24.00 (1) | 5.00 (-1) | 215.02                         | 34.16  | 11 | 33.68 (0)  | 9.67 (-1) | 30.00 (1) | 231.66                         | 75.05  |
| 3  | 33.68 (0)  | 16.84 (0) | 17.50 (0) | 145.86                         | 44.97  | 12 | 19.35 (-1) | 16.84 (0) | 5.00 (-1) | 266.13                         | 143.10 |
| 4  | 19.35 (-1) | 16.84 (0) | 30.00 (1) | 128.92                         | 42.15  | 13 | 33.68 (0)  | 16.84 (0) | 17.50 (0) | 227.35                         | 52.33  |
| 5  | 33.68 (0)  | 24.00 (1) | 30.00 (1) | 144.25                         | 71.22  | 14 | 33.68 (0)  | 16.84 (0) | 17.50 (0) | 189.25                         | 72.88  |
| 6  | 33.68 (0)  | 9.67 (-1) | 5.00 (-1) | 116.16                         | 47.04  | 15 | 48.00 (1)  | 24.00 (1) | 17.50 (0) | 132.92                         | 56.15  |
| 7  | 48.00 (1)  | 16.84 (0) | 30.00 (1) | 207.74                         | 63.78  | 16 | 48.00 (1)  | 16.84 (0) | 5.00 (-1) | 106.24                         | 80.71  |
| 8  | 33.68 (0)  | 16.84 (0) | 17.50 (0) | 204.02                         | 42.87  | 17 | 48.00 (1)  | 9.67 (-1) | 17.50 (0) | 246.28                         | 68.07  |
| 9  | 48.00 (1)  | 24.00 (1) | 17.50 (0) | 177.10                         | 161.02 |    |            |           |           |                                |        |

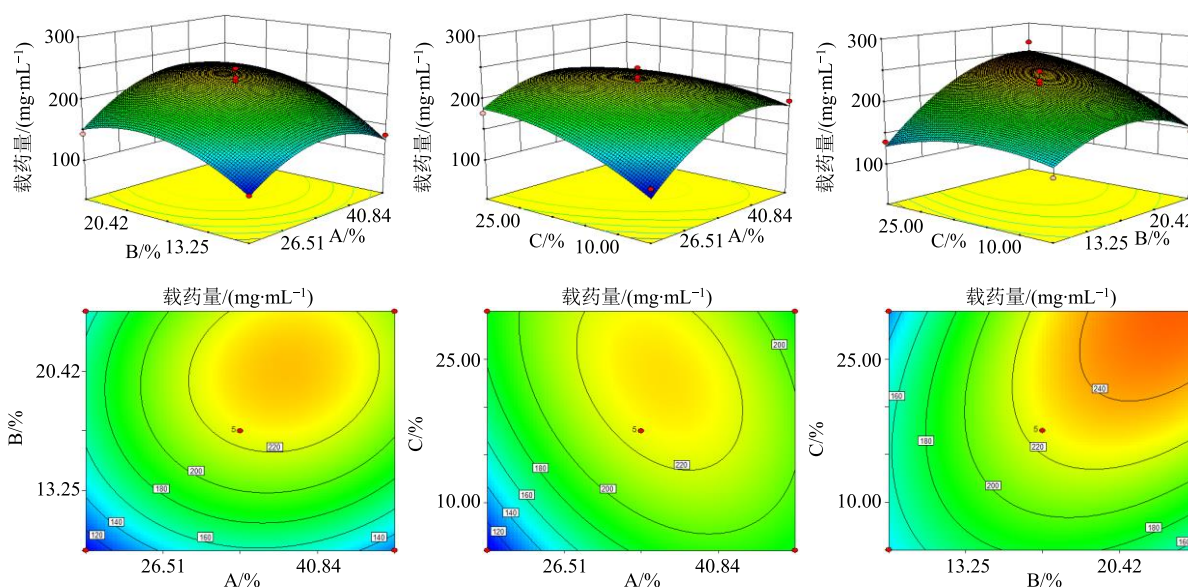


图 5 不同因素对载药量的响应面图

Fig. 5 Response surface diagram of different factors for drug loading

量随着乳化剂和助乳化剂的增加而增加，粒径随着乳化剂和助乳化剂的增加缓慢减小；当助乳化剂为 16.84% 时，载药量随着乳化剂的增加明显增加，随着油相的增加先增大后减小，粒径随着油相的增大明显增大；当乳化剂为 33.68% 时，载药量随着油相的增加先增大后减小，随着助乳化剂的增加而增大，但增大幅度较小，当油相用量较少时，粒径随着助乳化剂的增加而增加，当油相用量较大时，粒径随助乳化剂增加而增加。Design-Expert 软件优选出复方彻清膏微乳最佳处方为 RH40-PEG400-IPM-水 (0.33 : 0.16 : 0.16 : 0.35)。

**2.3.4 微乳的制备** 按照优化所得最佳处方称取处方量的 RH40、PEG400 和 IPM，搅拌均匀，再加入

处方量的水，于 35 ℃ 水浴中电动磁力搅拌，搅拌同时缓慢加入彻清膏挥发油至不再溶解为止，即得复方彻清膏微乳。

## 2.4 验证试验

按照优化的处方制备 3 批复方彻清膏微乳（批号分别为 171021、171022、171023），得淡黄色半透明状液体，测定其载药量和粒径。结果平均载药量为 224.17 mg/mL，平均粒径为 56.50 nm，与预测值偏差分别为 3.30% 和 8.08%，表明该模型预测性良好，可较好地用于复方彻清膏处方的优化。

## 2.5 稳定性考察

**2.5.1 高速离心的影响** 取 6 份复方彻清膏微乳样品（批号 171023），在常温下以 10 000 r/min 的转速

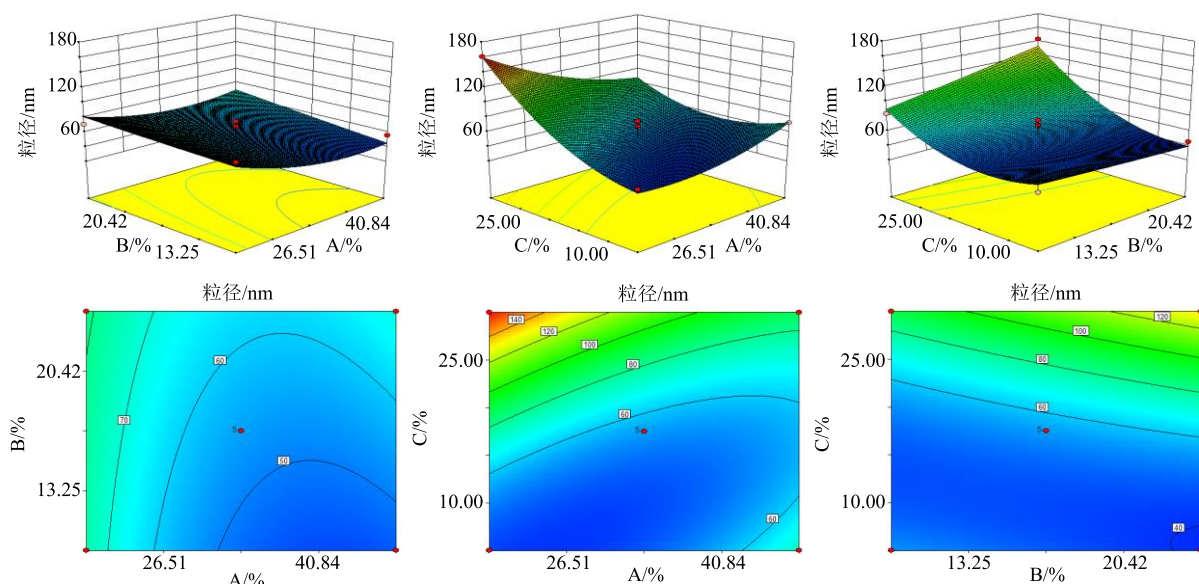


图 6 不同因素对粒径的响应面图

Fig. 6 Response surface diagram of different factors for particle size

离心 30 min, 结果 6 份样品溶液均未出现分层、絮凝、浑浊等现象, 表明复方彻清膏微乳离心稳定性良好。

**2.5.2 温度的影响** 取彻清膏挥发油和彻清膏微乳(批号 171023)各 6 份于西林小瓶中, 密封, 分别置于 4、25、60 °C 稳定性试验箱中, 分别在第 5 天和第 10 天取样, 观察外观性状, 检测藁本内酯剩余量, 结果见表 3。在 4、25、60 °C 时彻清膏挥发油

和彻清膏微乳外观性状均未发生明显变化, 4、25 °C 时彻清膏微乳稳定性良好。

**2.5.3 光照的影响** 取彻清膏挥发油和彻清膏微乳(批号 171023)各 6 份, 在 25 °C 条件下分别置于避光和 (4 000±500) lx 的光照条件下, 在第 5 天和第 10 天取样, 观察外观性状, 检测藁本内酯剩余量, 结果见表 4。在 25 °C 避光条件下彻清膏微乳稳定性良好。

表 3 温度对复方彻清膏微乳和挥发油的影响

Table 3 Effect of temperature on Compound Cheqinggao microemulsion and volatile oil

| 温度/°C | t/d | 彻清膏挥发油 |            | 彻清膏微乳    |            |
|-------|-----|--------|------------|----------|------------|
|       |     | 外观     | 藁本内酯剩余量/%  | 外观       | 藁本内酯剩余量/%  |
| 4     | 0   | 黄色油状液体 | 100        | 淡黄色半透明液体 | 100        |
|       | 5   | 黄色油状液体 | 99.67±0.16 | 淡黄色半透明液体 | 99.68±0.22 |
|       | 10  | 黄色油状液体 | 99.45±0.17 | 淡黄色半透明液体 | 99.53±0.26 |
| 25    | 0   | 黄色油状液体 | 100        | 淡黄色半透明液体 | 100        |
|       | 5   | 黄色油状液体 | 97.37±0.81 | 淡黄色半透明液体 | 98.90±0.54 |
|       | 10  | 黄色油状液体 | 94.65±0.70 | 淡黄色半透明液体 | 98.04±0.48 |
| 60    | 0   | 黄色油状液体 | 100        | 淡黄色半透明液体 | 100        |
|       | 5   | 黄色油状液体 | 88.37±0.72 | 淡黄色半透明液体 | 91.67±0.77 |
|       | 10  | 黄色油状液体 | 79.44±0.84 | 淡黄色半透明液体 | 84.16±0.47 |

### 3 讨论

中医将头痛分为外感头痛和内伤头痛, 外感头痛主要有风热头痛、风寒头痛和风湿头痛, 其中风寒、风热头痛多为感冒引起, 多用辛散解表药进行治疗<sup>[19-20]</sup>。此方中以川芎为君药, 配伍细辛、藁本、

薄荷等, 对风寒、风热引起的头痛均有明显的治疗作用。复方彻清膏传统用法为研末, 清茶调服, 由于药物研末后易吸湿, 不易保存, 久置则药效降低, 影响治疗作用。本实验着重对该处方剂型进行改进, 选择携带、保存方便, 起效速度更快的鼻用喷雾剂,

表 4 光照对复方彻清膏微乳的影响

Table 4 Effect of light on Compound Cheqinggao microemulsion and volatile oil

| 条件 | t/d | 彻清膏挥发油 |            | 彻清膏微乳    |            |
|----|-----|--------|------------|----------|------------|
|    |     | 外观     | 藁本内酯剩余量/%  | 外观       | 藁本内酯剩余量/%  |
| 避光 | 0   | 黄色油状液体 | 100        | 淡黄色半透明液体 | 100        |
|    | 5   | 黄色油状液体 | 98.37±0.23 | 淡黄色半透明液体 | 99.07±0.31 |
|    | 10  | 黄色油状液体 | 97.79±0.36 | 淡黄色半透明液体 | 98.52±0.24 |
| 光照 | 0   | 黄色油状液体 | 100        | 淡黄色半透明液体 | 100        |
|    | 5   | 黄色油状液体 | 84.30±1.02 | 淡黄色半透明液体 | 89.67±0.26 |
|    | 10  | 黄色油状液体 | 76.44±0.78 | 淡黄色半透明液体 | 82.16±0.39 |

并且以微乳作为药物载体,将处方主要药效成分挥发油制备成微乳,可以明显增加彻清膏挥发油的稳定性。此外,选择鼻腔给药,可以使药效成分通过鼻腔黏膜迅速被吸收<sup>[21-23]</sup>,对由鼻炎感冒引起的头痛具有明显的缓解作用,为复方彻清膏的开发利用提供新思路。

水滴定法是制备微乳较常见的方法,此方法操作简单,与加油和加表面活性剂滴定相比,能够相对准确地判断溶液由浑浊变澄清的临界点,减小实验误差。部分油相熔点较高,在常温下为固态,流动性差,搅拌滴定时形成微乳所需时间较长,本实验确定在恒温 35℃ 时进行滴定,制备微乳。助乳剂是微乳中重要的组成部分,可以调节乳化剂亲水疏水平衡值(HLB),增加界面膜的流动性,使形成的乳滴更小。在助乳剂的筛选实验中,PEG400 和无水乙醇所得微乳区域面积相近,外观性状均良好,实验操作中,无水乙醇作为助乳剂加水滴定时,乳化所需时间较短,但在放置过程中会出现变浑的现象,稳定性差,可能是由于无水乙醇沸点较低,长时间放置会挥发,在体系中质量分数减小,处方比例发生变化所致。 $K_m$  值筛选实验中,当  $K_m$  值小于 2 时,微乳区域面积随着  $K_m$  值升高而变大,当  $K_m$  值大于 2 时,微乳区域面积随  $K_m$  值的增大而变小,即  $K_m$  值小于 2 时,乳化效果随着乳化剂的增加而增强, $K_m$  值大于 2 时,乳化效果随着乳化剂增加,助乳剂的减少而降低。

藁本内酯作为彻清膏挥发油中的主要成分,对温度和光照比较敏感,易发生光解、热解和氧化等反应<sup>[24]</sup>,因此对其稳定性的考察尤为必要。通过对复方彻清膏微乳及挥发油稳定性的初步考察,发现光照对藁本内酯含量影响比较显著,在 25℃ 时,(4 000±500) lx 的光照条件下彻清膏微乳和挥发油

中藁本内酯含量明显降低,避光条件下彻清膏微乳中藁本内酯含量跟 0 d 相比没有显著变化。60℃ 时,彻清膏挥发油和微乳中藁本内酯的含量均有一定程度的降解,但彻清膏微乳中藁本内酯降解量明显小于挥发油中的降解量,在 25℃ 避光条件下,微乳中藁本内酯剩余量明显高于挥发油,可见将彻清膏挥发油制备成微乳可在一定程度上增加藁本内酯的稳定性,对后期彻清膏挥发油的开发具有一定的指导意义。

#### 参考文献

- [1] 杨 艳,易进海,黄志芳,等.川芎、当归和藁本中挥发油成分比较研究[J].中药材,2015,38(6): 1212-1216.
- [2] 阮文懿,覃梦瑶,万 涛,等.细辛挥发油促进芥子碱经皮渗透及其促透机制研究[J].中草药,2017,48(11): 2197-2201.
- [3] 杨 艳.川芎、当归、藁本挥发油成分的一测多评及特征图谱研究[D].泸州:泸州医学院,2015.
- [4] 米慧娟,王永香,罗 勇,等.胶体磨法包含连翘、薄荷混合挥发油的工艺优化研究[J].中草药,2015,46(4): 520-525.
- [5] Lu J L, Wang J C, Zhao S X, *et al.* Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) improves anticancer effect of oral 9-nitrocamptothecin on human cancer xenografts in nude mice[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(3): 899-907.
- [6] 傅春升,李洪松,张学顺.苦参碱固体自微乳制剂的制备及其评价[J].现代药物与临床,2013,28(4): 511-514.
- [7] 冯丽莉.当归、川芎挥发油静脉给药微乳研究及体内评价[D].沈阳:沈阳药科大学,2007.
- [8] 刘根新,张继瑜,吴培星,等.不同主表面活性剂对药用微乳形成的影响[J].中国医院药学杂志,2009,

- 29(3): 177-180.
- [9] 徐铃燕, 谢远平, 康倩, 等. 单纯形网格法优化外用中药不同油水分配系数多成分微乳制剂处方 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3961-3969.
- [10] 周丽娟, 刘清飞, 陈曦, 等. 药用微乳应用概况与发展趋势 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(22): 1839-1843.
- [11] 杜红. 中药微乳载药体系关键技术研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [12] 祁利平, 董艳艳, 张景姣, 等. 复方痛痹舒自微乳释药系统基质组成的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3359-3365.
- [13] 黄雪瑞. 姜黄素-槲皮素复方自微乳制备与药效学评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [14] 周武喜, 杨宁, 赵余庆. 人参皂苷类化合物水溶性提升方法的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 322-327.
- [15] Li S H, Madan P, Lin S S. Effect of ionization of drug on drug solubilization in SMEDDS prepared using Capmul MCM and caprylic acid [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2017, 12(1): 73-82.
- [16] 孙林芳. 白术精油的质量控制及其微乳制剂的药学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [17] 祁利平, 董艳, 张南生, 等. Box-Behnken Design 效应面法在制剂处方优化中的应用 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(23): 34-37.
- [18] Sun C P, Gao W P, Zhao B Z, *et al.* Optimization for preparation of lemon-catalyzed ginsenoside Rg<sub>3</sub> by response surface method [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 5(3): 217-223.
- [19] 王珊. 川芎在头痛治疗中的应用 [J]. 科技创新导报, 2015(14): 29.
- [20] 张春兰. 头痛方剂用药组方规律的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.
- [21] 邓晋丽, 马莉, 韩峰, 等. 家兔鼻腔给药冰片-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的药动学研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 258-261.
- [22] 张旸, 王庆伟, 赵欢欢, 等. 复方根皮素乳膏中根皮素、藁本内酯体外透皮吸收研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(6): 1038-1041.
- [23] 鞠爱春, 耿诗涵, 杨欣鹏, 等. 丹酚酸 B 鼻腔给药对脑缺血损伤大鼠学习记忆能力及神经再生的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2481-2485.
- [24] 牛亭惠, 吴国泰, 刘五州, 等. 当归挥发油稳定性研究概况 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(3): 93-96.