

进行优化更为合理科学。

柴胡挥发油的紫外最大吸收波长一般为 275 nm, 实验经过紫外扫描发现柴胡挥发油蒸馏液的 $K_{\max}$ = 275 nm, 但是把挥发油萃取出来溶于有机溶剂(乙醚、氯仿、正己烷等)后, $K_{\max}$ = 266 nm, 推测可能是某些物质发生蓝移所致。故在 266 nm 处测定吸光度值。

水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂的制备及性质研究¹

刘 森, 郝保华*, 李伟泽, 岳奇峰, 张 寒
(西北大学生命科学学院 中药系, 陕西 西安 710069)

摘 要: **目的** 研制用于治疗阴道炎的水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂。**方法** 以泡沫消除率为考察指标, 选用 $L_9(3^4)$ 正交试验选择工艺处方。考察了制剂的抑菌抗炎效果, 并按照《中国药典》2005 年版有关规定进行检查。**结果** 最佳工艺参数为: 采用 2% 的表面活性剂、混合凝胶基质、8% 的抛射剂、操作温度 30 ℃, 所得水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂的泡沫洁白、均匀、细腻且持续时间长(约 65 min), 抑杀致病菌效果良好, 符合《中国药典》2005 年版的相关规定。**结论** 本实验的水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂处方设计与制备工艺合理, 为荆芥油的应用提供一种新的制剂类型。**关键词:** 荆芥油; 泡沫气雾剂; 正交试验; 抑菌抗炎
中图分类号: R 284. 2 **文献标识码:** B **文章编号:** 0253- 2670(2008) 02- 0218- 03

荆芥油在临床上可以抑杀细菌和病毒^[1, 2], 其中主要活性成分薄荷酮和胡薄荷酮具有解热、镇痛、抗炎作用。胡薄荷酮被认为是荆芥油抗炎的主要有效成分之一, 但易挥发和氧化。荆芥油制备的洗液、栓剂等一般制剂用于细菌性阴道炎和念珠菌阴道炎治疗时不能与腔道黏膜的皱褶处充分接触, 滞留时间也短, 影响药效的发挥。因此本实验将荆芥油研制成水凝胶型泡沫气雾剂以便于患者的使用。

1 材料与仪器

昆明种小鼠(第四军医大学实验动物中心)、大肠杆菌(陕西省微生物研究所)、金黄色葡萄球菌(西北大学微生物教研室)、白色念珠菌(西京医院细菌检验室)。

HPMC、MC(西安惠安公司); PS-2(自制); MAP、TX-10、Tweens-80、SDS(南风化工集团); Carbopol-934(上海诺誉公司); 营养培养基(自制), 抛射剂丙烷和异丁烷以及其他试剂均为分析级。荆芥油为淡黄色透明液体, 含胡薄荷酮 1. 6%, 为本实验室自制。

JB—2 型自动气雾剂生产机(西安森林气雾剂厂); 79—1 型恒控磁力搅拌器(江苏金坛医疗仪器厂); 罗氏 Ross-Miles 泡沫仪。

参考文献:

[1] 束梅英, 张 骁, 薛玉梅. 柴胡注射液质量标准探讨[J]. 甘肃药学, 1997, 12(1): 18-20.
[2] 湖北省医药工业研究所. 北柴胡挥发油解热抗炎化学成分的研究[J]. 药学通报, 1982, 17(4): 10-13.
[3] 王伯俭. 柴胡注射液提取工艺的研究[J]. 中成药研究, 1984(8): 6-7.
[4] 李秀琴, 孙秀燕, 陈晓辉, 等. 柴胡挥发油质量的 GC 指纹图谱分析方法[J]. 中草药, 2006, 37(8): 1165-1167.

2 方法与结果

2.1 表面活性剂的选择: 分别取常用的表面活性剂 MAP、TX-10、Tweens-80、SDS、PS-2 均按 2% 的量加入, 然后在泡沫仪上测定罗氏法所起泡沫的初始总高度(h_1)和 5 min 后的泡沫高度(h_2), 泡沫持续时间以泡沫消除率 $[RD = (h_1 - h_2) / h_1]$ 表示, 重复 6 次, 计算均值, 结果见表 1。结果 PS-2 和 MAP 的稳定泡沫的能力相当。PS-2 是一种从植物中提取的相对分子质量大的网状结构的非离子型表面活性剂, 抗酸碱能力强, 对人安全无毒。因此综合分析后选用 PS-2 作为稳泡剂。

表 1 表面活性剂的结果

Table 1 Selection of surfactants

表面活性剂	h_1 /mm	h_2 /mm	RD
MAP	38	37	0. 026
TX-10	26	17	0. 346
Tweens-80	16	5	0. 687
SDS	15	7	0. 533
PS-2	39	38	0. 025

2.2 因素和水平的确定: 预试验发现影响制备工艺的主要因素为表面活性剂用量(A)、水凝胶基质种类(B)、抛射剂丙烷和异丁烷用量(C)和操作温度

¹ 收稿日期: 2007-06-14
* 通讯作者 郝保华 Tel: (029)81970519 E-mail: baohuah@nww. edu. cn

(D), 因此对 4 个因素进行考察, 因素水平表见表 2。

表 2 因素与水平

Table 2 Factors and levels				
水平	因 素			
	A/(mL · mL ⁻¹)	B	C/(mL · mL ⁻¹)	D/℃
1	2%	Carbopol-934	6%	25
2	4%	MC、HPMC、 Carbopol-934	8%	30
3	6%	HPMC、MC	12%	35

2.3 工艺处方的筛选: 以泡沫消除率为考察指标, 选用 L₉(3⁴) 正交试验确定各个因素对泡沫持续时间的影响, 制定较优的工艺处方, 结果见表 3。方差分析见表 4。

表 3 正交试验结果

Table 3 Results of orthogonal test								
试验号	A	B	C	D	RD ₁	RD ₂	RD ₃	RD = RD ₁ + RD ₂ + RD ₃
1	1	1	1	1	0.18	0.13	0.21	0.52
2	1	2	2	2	0.08	0.11	0.05	0.24
3	1	3	3	3	0.23	0.29	0.24	0.76
4	2	1	2	3	0.22	0.17	0.20	0.59
5	2	2	3	1	0.37	0.28	0.35	0.98
6	2	3	1	2	0.27	0.33	0.25	0.85
7	3	1	3	2	0.26	0.29	0.31	0.86
8	3	2	1	3	0.23	0.18	0.25	0.66
9	3	3	2	1	0.19	0.13	0.16	0.48
K ₁	1.52	1.97	2.03	1.98				
K ₂	2.42	1.88	1.31	1.95				
K ₃	2.00	2.09	2.60	2.01				
R	0.90	0.21	1.29	0.06				

表 4 方差分析结果

Table 4 Variance of analysis					
方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
A	0.045	2	0.022 5	18.75	P < 0.01
B	0.009	2	0.004 5	3.75	P < 0.05
C	0.093	2	0.046 5	38.75	P < 0.01
D	0.007	2	0.003 5	2.92	
误差	0.022	18	0.001 2		

$F_{0.05}(2, 18) = 3.35$ $F_{0.01}(2, 18) = 6.01$

经方差分析可见 A、C 对试验结果有极其显著的影响, B 对试验结果有显著影响, D 无影响。得到最佳工艺为 A₁B₂C₂D₂, 即采用 2% 的表面活性剂、混合凝胶基质、8% 的抛射剂、操作温度 30℃。

2.4 水凝胶泡沫气雾剂的制备: 称取一定量的 HPMC 与 MC 于 70℃ 蒸馏水中混合搅拌均匀, 充分吸水溶胀, 放置至室温, 形成均匀透明的胶浆液。再称取一定量的 Carbopol-934 在水中缓慢吸水溶胀, 然

后用适量三乙醇胺将其中和, 形成透明的胶浆液。将两种胶浆液混合均匀, 得到透明水凝胶基质。在荆芥油中加入 2% 的表面活性剂 PS-2, 缓慢搅拌使其充分分散于荆芥油中。并在搅拌条件下缓缓加入水凝胶基质, 至水凝胶完全乳化均匀, 得到 0.02 mL/mL 荆芥油水凝胶。将荆芥油水凝胶装于 100 mL 气雾剂耐压量瓶中, 35 mL/瓶, 将阀件固定在容器上, 在 69.0~105.0 kPa 压力下, 操作温度 30℃, 用冷压法向瓶内压入 3 g 抛射剂丙烷和异丁烷, 即得。

2.5 水凝胶泡沫气雾剂的性质考察

2.5.1 有效成分的测定: 以胡薄荷酮石油醚溶液为对照品溶液, 取一定量的泡沫气雾剂喷出物回流提取其中的荆芥油, 制备荆芥油石油醚溶液, 并以之为供试品溶液, 照薄层色谱法试验, 结果显示相同斑点。采用分光光度法^[5]在 538 nm 波长测定水凝胶泡沫气雾剂中胡薄荷酮的量, 结果质量浓度为 16 Lg/mL。

2.5.2 泡沫持续时间的测定: 将荆芥油水凝胶泡沫气雾剂喷入 20 mL 干燥量筒, 得到均匀细腻、后膨胀型的泡沫。观察消泡过程, 记录消泡时间, 结果目测无泡需要 65 min 左右。

2.5.3 抑菌抗炎实验: 采用平皿内药液稀释法进行抑菌试验。结果荆芥油泡沫气雾剂对白色念珠菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有较好的抑制作用, 同时发现处方基质对荆芥油的抑菌活性无影响。

将昆明种小鼠分成给药组、空白对照组, 给药组涂荆芥油泡沫气雾剂, 空白对照组涂等量蒸馏水。二甲苯法使小鼠右耳致炎, 左耳作对照。结果荆芥油泡沫气雾剂对二甲苯法所致炎症有较好的抑制作用, 同时发现处方基质对荆芥油的抗炎活性无影响。

2.6 实验结果: 水凝胶型荆芥油泡沫气雾剂无爆瓶, 每瓶总揿次数 45~52 次, 喷射速率 0.68~0.70 g/s, 喷出总量 > 85%, 泄漏率 < 3.5%, 安全、有效、稳定, 泡沫洁白均匀、细腻, 持续时间长达 65 min, 且抑菌抗炎效果良好, 符合《中国药典》2005 年版气雾剂有关规定。

3 讨论

荆芥油对多种病原微生物有杀灭作用, 还具有消炎镇痛的作用^[6], 利于对阴道炎的治疗, 但由于阴道黏膜自洁作用, 很难在病灶处保留。将荆芥油制成水凝胶型泡沫气雾剂, 使用时荆芥油均匀分散在泡沫液膜中并深入腔道黏膜皱褶处与病灶充分接触, 黏附并缓释, 突出中药多成分、多靶点、多功效的综合作用特点, 能更有效地治疗致病原微生物所致的炎型疾病。

参考文献:

- [1] 葛卫红, 沈映君. 荆芥、防风挥发油抗炎作用的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2003, 25(1): 55-58.
- [2] 周丽娜. 荆芥的化学成分及药理作用研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(10): 1935.
- [4] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [5] 张丽, 曹丽诞, 孔铭, 等. 荆芥穗挥发油的质量标准研究. 2006, 37(2): 216-217.
- [6] 祁乃喜, 卢金福, 冯有龙, 等. 荆芥酯类提取物对小鼠的镇痛作用[J]. 南京中医药大学学报, 2004, 20(4): 229-230.

蜜制紫菀饮片的质量标准研究¹李国文¹, 程雪梅², 吴^{1,2}, 郑善松¹, 王峥涛^{1,2*}

(1. 上海中医药大学中药研究所 中药标准化教育部重点实验室, 上海 201203;

2. 上海中药标准化研究中心, 上海 201203)

紫菀为菊科植物紫菀 *Aster tataricus* L. f. 的干燥根及根茎, 具有润肺下气、止咳祛痰之功效, 临床用于治疗气逆咳嗽, 痰吐不利, 肺虚久咳, 痰中带血等症^[1]。紫菀中的紫菀酮是其祛痰镇咳作用的有效成分之一^[2]。紫菀药材中紫菀酮的测定已有报道^[3, 4]。但是紫菀在临床应用上以蜜制饮片为主, 因此, 本实验采用 TLC 法和 HPLC 法对蜜制紫菀饮片进行质量标准研究。

1 仪器与试药

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(自动进样器, 四元泵, 柱温箱, DAD 检测器)(Agilent, 美国), KQ250DB 数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司), BP211D 型电子天平(Satorius Co. Ltd., 德国), Autosampler 3 自动点样仪、Reprostar 3 薄层色谱摄影仪、Plate Heater E 薄层色谱加热显色仪、双槽展开缸(瑞士 CAMAG)。

紫菀酮、表木栓醇对照品均由上海中药标准化研究中心提供(定性鉴别用质量分数大于 95%, 定量测定用质量分数大于 98%), 硅胶 G(DC-Fertigplatten SIL G-25, MACHEREY-NAGEL, MN), 高效液相色谱所用的乙腈为色谱纯, 水为双蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

蜜制紫菀饮片样品共 11 批, 购自不同产地, 由上海中药标准化研究中心吴立宏博士鉴定。

2 紫菀酮、表木栓醇的薄层色谱鉴别

2.1 对照品溶液制备: 称取紫菀酮、表木栓醇对照品适量, 加氯仿制成 1 mg/mL 的溶液, 作为对照品溶液。

2.2 供试品溶液制备: 取紫菀粉末 1 g, 加氯仿 25

mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液挥干, 残渣加氯仿 1 mL 使溶解, 作为供试品溶液。

2.3 薄层色谱分析: 照薄层色谱法(《中国药典》2005 年版一部附录 I B) 试验, 吸取上述两种溶液各 3 μ L, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚(60~90 $^{\circ}$ C)-醋酸乙酯(9:1)为展开剂, 展开, 取出, 晾干。喷以 10% 硫酸乙醇溶液, 于 105 $^{\circ}$ C 加热直至斑点清晰。置紫外灯(366 nm)和可见光下检视, 结果供试品溶液色谱中, 在与对照品色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点。见图 1。

3 紫菀酮的 HPLC 法测定

3.1 色谱条件及系统适应性: Polaris C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈-水(98:2); 检测波长: 200 nm; 体积流量: 1.0 mL/min; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 进样量: 20 μ L。按紫菀酮计算理论板数应不低于 2 000。见图 2。

3.2 对照品溶液的制备: 取紫菀酮对照品 5.5 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

3.3 供试品溶液的制备: 取样品 1.0 g, 精密称定, 置 50 mL 具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 40 $^{\circ}$ C 温浸 1 h 后, 超声处理 15 min, 放冷, 再用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 用微孔滤膜(0.45 μ m)滤过, 取续滤液, 即得。

3.4 标准曲线的绘制: 取紫菀酮对照品溶液 0.5、1、3、5、10、20、30、40、50 μ L 进样, 测定。以进样质量为横坐标, 峰面积为纵坐标进行回归, 得回归方程: $Y = 1070.1 X - 5.0924$, $r = 0.9999$, 结果表明紫菀酮在 0.055~5.5 μ g 与峰面积呈良好的线性关系。

¹ 收稿日期: 2007-05-15

基金项目: “十五”国家科技攻关项目(2001BA701A55-43); 上海市科委项目(05DZ19742)

* 通讯作者 王峥涛 Tel: (021)51322507 Fax: (021)51322519 E-mail: wangzht@shutcm.edu.cn