

• 制剂与质量 •

紫苏子油纳米乳的研制

吴旭锦, 欧阳五庆*, 朱小甫, 杨宝平

(西北农林科技大学动物医学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要:目的 研制紫苏子油纳米乳剂, 并对其进行质量评价。方法 绘制伪三元相图优选处方, 考察制剂的形态、黏度、电导率、折光率、乳滴粒径分布及稳定性。结果 以小麦胚芽油为油相, 聚氧乙烯化蓖麻油(RH40)为表面活性剂的处方最佳, 紫苏子油纳米乳在透射电镜下呈圆球形, 黏度为 $(5.49 \pm 0.02)/\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, 电导率为 $316/\text{ms}^{-1}$, 折光率为 (1.124 ± 0.00250) , 平均粒径为 $(50.3 \pm 1.1) \text{ nm}$, 气相色谱法测定质量分数的平均回收率为98.9%, RSD为0.88%。结论 纳米乳能提高紫苏子油的溶解度和稳定性, 重现性好, 是一种很好的药用基质。

关键词: 紫苏子油; 伪三元相图; 纳米乳

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)11-1629-04

Research and preparation for nanoemulsion of *Fructus Perillae* oil

WU Xu-jin, OUYANG Wu-qing, ZHU Xiao-fu, YANG Bao-ping

(College of Veterinary Medicine, Northwest of A & F University, Yangling 712100, China)

Abstract: **Objective** To study the preparation of *Fructus perrillae* oil nanoemulsion and its quality evaluation. **Methods** The formulations of *Fructus Perrillae* oil nanoemulsion were optimized by drawing the pseudoternary phase diagrams and investigating the form, viscosity, particle size distribution, stability, conductance, and refractiratio. **Results** The optimal formulation was composed of wheat oil and cremophor RH40, electron microscopy presented *Fructus Perrillae* oil nanoemulsion as small spherical drops, viscosity was $(5.49 \pm 0.02)/\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, conductance was $316/\text{ms}^{-1}$, refractiratio was (1.124 ± 0.00250) , and mean diameter of particle was $(50.3 \pm 1.1) \text{ nm}$. The average recovery determined by GC was 98.9%, its mean RSD was 0.88%. **Conclusion** The solubility and stability of *Fructus Perrillae* oil are promoted by nanoemulsion with better producibility. It is a favorable medical matrix.

Key words: *Fructus Perrillae* oil; pseudoternary phase diagrams; nanoemulsion

紫苏子来源于唇形科紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britton 的干燥成熟果实。紫苏子油中不含胆固醇, 而富含 α -亚麻酸, 可降血压、降血脂、抗动脉硬化、抗癌、预防心血管疾病、增强记忆力、预防老年痴呆症^[1-5], 因此具有极强的食用和医用价值。目前临床上紫苏子油只有软胶囊制剂, 因其粒径大、吸收差, 造成药物生物利用度低, 而且不适于吞咽困难的病人, 顺应性差, 极大的限制了其应用。纳米乳是粒径为 10~100 nm 的乳滴分散在另一种液体中形成胶体分散系统, 是由油相、水相和表面活性剂组成的热力学稳定体系, 能提高难溶药物的溶解度, 对药物具有缓释控释作用, 其粒径小, 能促进药物吸收, 提高药物生物利用度, 对于易水解和挥发的药物, 还有很好的保护作用。因此本实验以聚氧乙烯化蓖麻

油为表面活性剂, 小麦胚芽油为油相, 制备紫苏子油纳米乳, 并对其进行质量评价, 以期寻找紫苏子油一种安全、高效的用药系统。

1 仪器与材料

BS224S 电子天平(德国 Satorius 公司); TGL-16B 型台式高速离心机(湖南星科科学仪器有限公司); JEM-1230 型透射电子显微镜(日本电子); NIA-1 型旋转黏度计(上海天平仪器厂); DDS-11C 型电导率仪(上海精科雷磁); 阿贝折光仪(石家庄光学仪器厂); Nicomp388/ZetaPALS 激光粒度测定仪(Particle Sizing System, USA); HP-5890 型气相色谱仪和 HP-3392 型色谱数据处理机(美国惠普公司)。

紫苏子油(含 α -亚麻酸 70.2%, 江西省吉水县

收稿日期: 2006-12-21

基金项目: 西北农林科技大学校长基金资助(130709)

作者简介: 吴旭锦(1979-), 女, 陕西西安人, 博士研究生, 主要从事纳米药物学研究。E-mail: yaoyuanwxj@163.com

* 通讯作者 欧阳五庆 E-mail: oywq506@sina.com.

水南威霸药用油提炼厂); α -亚麻酸甲酯对照品(质量分数为99%,美国Sigma公司);液体石蜡油、小麦胚芽油、杏仁油、橄榄油(均为药用级,陕西省医药公司);Tween80、Span80(均为化学纯,天津市登峰化学试剂厂);聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40,德国BASF公司);氢氧化钾、甲醇、三氯化硼、正辛烷、氯化钠(均为分析纯,西安化学试剂厂);蒸馏水(本实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 纳米乳的制备

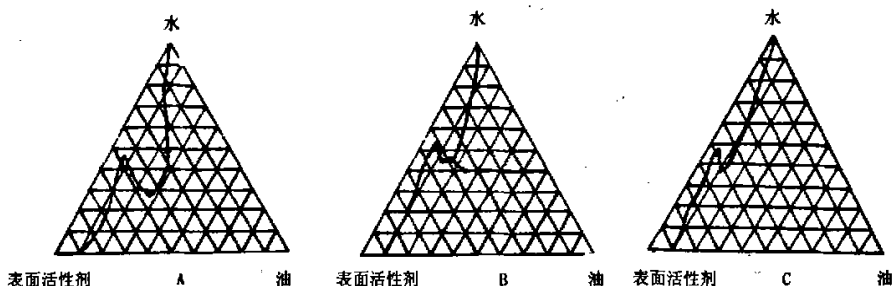


图1 小麦胚芽油(A)、杏仁油(B)和橄榄油(C)与RH40形成纳米乳的区域

Fig. 1 Nanoemulsion formative region of wheat oil (A), almond oil (B), olive oil (C) with cremophor RH40

2.1.2 紫苏子油纳米乳的制备:精确称取RH40 3.6 g,小麦胚芽油0.4 g,放入烧杯,在24℃室温条件下,手动搅拌将其充分混合均匀,将1.0 g紫苏子油直接加入,搅拌直至全部溶解,然后向其中缓慢加入蒸馏水,边加蒸馏水边手动搅拌,开始时体系黏度较小,随着蒸馏水量的增加,体系会变黏稠,此时体系可能会出现液晶态或油包水型纳米乳,继续滴加并不断搅拌,当体系突然变稀时,此时产生的即是稳定的无色透明水包油型紫苏子油纳米乳,称其总质量为10.00 g。

2.2 纳米乳粒径测定:取紫苏子油纳米乳20 mL,用蒸馏水稀释5倍,用激光粒度测定仪测定其粒径大小分布。紫苏子油纳米乳为澄清、透明、均一的无色分散体系,其粒径为 (50.3 ± 1.1) nm,粒度分布见图2。

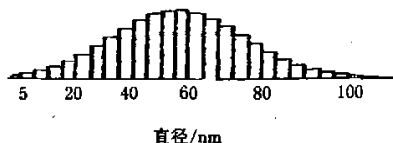


图2 紫苏子油纳米乳的粒径分布图

Fig. 2 Particle diameter distribution of *Fructus perillae* oil nanoemulsion

2.3 纳米乳形态观察:取紫苏子油纳米乳适量滴在铜网上,用2%的磷钨酸负染色,自然晾干后用透射

2.1.1 处方的考察:通过溶解性试验,发现紫苏子油在Tween80、Span80和RH40中的溶解度分别为0.43、0.26、0.58 g/g,故选择RH40为表面活性剂。通过绘制伪三元相图^[7,8]确定处方,将紫苏子油用于RH40与液体石蜡、小麦胚芽油、杏仁油、橄榄油分别按照以上确定的处方时,液体石蜡只能形成乳液,而无澄清的区域,不能形成纳米乳,试验发现其他3种油中只有小麦胚芽油形成的纳米乳区域最大,最终选择RH40和小麦胚芽油制备纳米乳,而且在紫苏子油为10%时最佳。见图1。

电子显微镜观察,结果显示形态为圆球形,分布均匀,见图3。

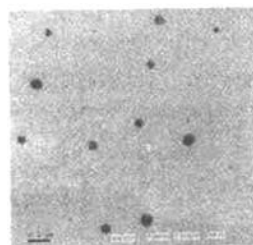


图3 透射电镜下的紫苏子油纳米乳颗粒

Fig. 3 Transmission electron microscope photograph of *Fructus perillae* oil nanoemulsion

2.4 纳米乳稳定性研究:取纳米乳适量,于相对湿度在75%、温度分别为-4、25、40、60℃及光照 $(4\,500 \pm 500)$ lx的条件下保存,分别于5、10 d后,测定纳米乳的粒径(纳米乳的平均粒径=检测的纳米乳粒径总和/纳米乳粒子数总和)。结果见表1。结果表明紫苏子油纳米乳受环境影响较小。取纳米乳适量于离心试管中,15 000 r/min离心20 min,考察其外观。结果发现紫苏子油纳米乳未见分层现象,仍为无色、透明、稳定、均一的体系。

2.5 纳米乳的黏度、电导率、折光率的测定:分别考察空白纳米乳和紫苏子油纳米乳的黏度、电导率和折光率,结果见表2。结果表明,紫苏子油的加入使

表 1 稳定性试验结果($n=5$)

Table 1 Results of stability tests ($n=5$)

时间	纳米乳的平均粒度/nm				
/d	-4℃	25℃	40℃	60℃	(4 500±500)×
0	50.6±4.3	51.3±2.3	49.2±2.1	48.1±2.0	52.1±3.3
5	50.9±1.3	51.0±4.3	49.8±2.0	48.0±2.5	51.9±4.1
10	50.1±4.2	51.1±1.3	50.1±2.1	49.2±3.2	51.2±2.5

表 2 纳米乳的黏度、电导率和折光率

Table 2 Viscosity, conductance, and refractratio of nanoemulsion

样 品	黏度/ $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	折光率	电导率/ ms^{-1}	Zeta 电位/ mV
空白纳米乳	5.15±0.05	1.082±0.0024	286	-4.38±0.09
紫苏子油纳米乳	5.49±0.02	1.124±0.0025	316	-2.95±0.07

照品 168.72 mg, 置 20 mL 量瓶中, 加正辛烷溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.6.2 供试品溶液的制备: 取紫苏子油纳米乳 100 mg, 精密称定, 置 20 mL 量瓶中, 加 0.5 mol/L 氢氧化钾甲醇溶液 3 mL, 充氮气, 在 60℃ 水浴中放置 20 min。待油珠溶解, 放冷, 加 15% 三氯化硼甲醇溶液 4 mL, 充氮气, 在 60℃ 水浴放置 2 min, 放冷, 精密加入正辛烷溶液 10 mL, 振摇, 加饱和氯化钠溶液 3 mL, 取上层溶液, 即得。

2.6.3 色谱分析条件: 以 OV-225 为固定相, 涂布浓度为 3%。担体为 Chromosorb WHP 100~120 目, 柱长 2 m, 内径 2 mm, 柱温 185℃, 氢焰离子化检测器(FID), 检测器温度 220℃, 汽化室温度 220℃, 氮气流量 22 mL/min, 氢气流量 20 mL/min, 空气流量 300 mL/min, 在此色谱条件下对照品与供试品的色谱图见图 4。

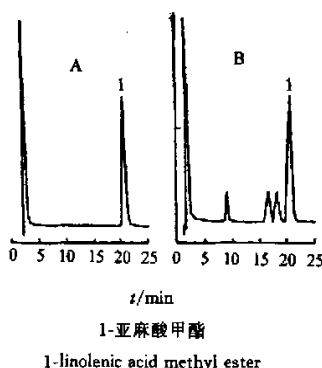


图 4 对照品(A)和供试品(B)的气相色谱图

Fig. 4 Gas Chromatogram of reference substance (A) and sample (B)

2.6.4 标准曲线的制备: 精密吸取 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8 mL 对照品溶液, 分别置于 1 mL 量瓶中, 依次加入正辛烷溶液稀释至刻度, 摇匀, 各取 1 μL 注入气相色谱仪。以进样量对峰面积进行线性回归, 得回归方程 $A=2 \times 10^6 C + 1.971 \times 10^4$, $r=0.9996$,

纳米乳的电导率增加, Zeta 电位显著减小, 而黏度和折光率无明显变化 ($P>0.05$), 这些指标仅仅是纳米乳本身的物理性质, 对于纳米乳本身的稳定性几乎没有影响。

2.6 α -亚麻酸的 GC 法测定

2.6.1 对照品溶液的制备: 精密称取亚麻酸甲酯对

线性范围为 0.84~6.72 μg 。

2.6.5 测定: 精密称取紫苏子油纳米乳 20 mg, 制备供试品溶液, 吸取上层液 1 μL , 注入气相色谱仪测定。用外标两点法计算, 测定结果乘以 0.952, 即得。结果见表 3。

表 3 紫苏子油纳米乳中 α -亚麻酸($n=3$)

Table 3 α -Linolenic acid in nanoemulsion ($n=3$)

批号	α -亚麻酸/ $(\text{mg} \cdot \text{mg}^{-1})$	RSD/%
20050613	0.0618	0.2
20050618	0.0750	0.3
20050627	0.0680	0.4

3 讨论

本研究所选择的模型药物为中药挥发油, 对温度较为敏感, 不稳定, 故制备时选择在室温下进行, 以减少油的损耗。

紫苏子油中的 α -亚麻酸有 3 个不饱和键, 烃链基上相邻于双键的亚甲基较为活跃, 因而紫苏子油在常温下易挥发, 易酸败, 难以保存, 制约了紫苏子油的广泛应用, 本实验制备的紫苏子油纳米乳克服了以上问题, 为紫苏油的临床应用开拓了新的领域。

纳米乳制备工艺质量评价指标是由纳米乳的微观结构和特有的理化性质决定的, 与乳滴大小、油的性质、表面活性剂类型及药物的油水分分配系数等因素有关。从载药角度看, 表面活性剂用量影响最显著, 表面活性剂用量越高, 载药量越大; 粒径及其分布也主要受表面活性剂的影响。在表面活性剂的选择上, 本实验选用无毒性和生物相容性好的非离子型表面活性剂。它在溶液中比较稳定, 不易受强电解质、无机盐类的影响, 也不易受酸碱的影响, 溶血作用较小, 刺激性小, 无过敏反应。

References

- [1] Guo Y, Cai X C, Li H J, *et al.* Effect of *Perilla* oil and pinon oil on lipid and lipid peroxidation in rats [J]. *Acta Nutrim.* 1996, 18(3): 268.
- [2] Shimokawa T, Moriuchi A, Hori T, *et al.* Effect of dietary α -

- linolenate/linoleate balance on mean survival time, incidence of stroke and blood pressure of spontaneously hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 1998, 43(25): 2067.
- [3] Hirano J, Isoda Y, Nishizawa Y. Utilization of n-3 plant oils, perilla and flaxseed oils [J]. *Ynkagaku*, 1991, 40(10): 942.
- [4] Hori T, Moriuchi A, Okuyama H, *et al.* Effect of dietary essential fatty acid on pulmonary metastasis of ascites tumor cells in rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(9): 3925.
- [5] Shah D O, Hamlin R M. Structure of water in microemulsion; electrical, birefringence and nuclear magnetic resonance studies [J]. *Science*, 1971, 171(2): 483-485.

葛根素固体分散体的分散状态及其体外评价

王曙宾¹, 黄兰芷²

(1. 北京大学药学院 北京 100085; 2. 重庆邮电大学生物信息学院 重庆 400065)

摘要:目的 制备葛根素缓释固体分散体,考察其分散状态。方法 以乙基纤维素为载体,制备葛根素缓释固体分散体,利用X射线衍射试验、差示扫描量热法对葛根素在其中的分散状态进行研究。并对该胶囊进行体外溶出度研究。结果 X射线衍射图表明葛根素在固体分散体中有一部分葛根是以分子状态分散,而另一部分可能以微晶体状态分散。差示扫描量热法试验结果表明,所制备的缓释固体分散体中不存在药物结晶。溶出度试验结果表明,该缓释胶囊具有良好的缓释效果。结论 采用固体分散技术制备的葛根素缓释固体分散体完全可以使药物达到高度分散状态,制备的葛根素缓释固体分散体具有较好的缓释效果。

关键词:葛根素;固体分散体;X射线衍射法;差示扫描量热法

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1632-03

Dispersing form of puerarin solid dispersion and its evaluation *in vitro*

WANG Shu-bin¹, HUANG Lan-zhi²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Peiking University, Beijing 100085, China; 2. College of Bio-information, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400065, China)

Abstract: **Objective** In order to observe the dispersing form, the sustained release solid dispersion was prepared. **Methods** Sustained-release solid dispersion was prepared by taking ethyl cellulose as carrier. And the X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC) were used to evaluate the dispersing form of puerarin in the preparation and to study the solubility *in vitro*. **Results** The X-ray diffraction experiment showed that the puerarin was existed in molecular and microcrystal form. DSC Experiment showed that there is no puerarin crystal in the solid dispersion. The test for stripping showed that there was a better releasing results in the sustained-release capsule. **Conclusion** The sustained-release solid dispersion can disperse the puerarin highly to increase its bioavailability. The prepared capsule has a marked sustained-release effect.

Key words: puerarin; sustained-release solid dispersion; X-ray diffraction; differential scanning calorimetry (DSC)

葛根素口服生物利用度较差,其原因最主要是水溶性差,在水中的溶解度只有 0.011 mol/L ^[1],口服后难以在胃肠道溶解吸收。因此,如何解决葛根素溶解性差且尽可能提高其生物利用度,成为含葛根素制剂成型研究过程中主要考虑的问题。固体分散体系指药物以微粒、微晶或分子状态等形式均匀分散在固态载体物质中的体系^[2]。其主要目的是利用载体使药物达到高度分散状态,从而提高其生物利

用度,缓释型固体分散体可以使药物在高度分散状态下延缓释放速率,既提高生物利用度,又达到长效目的。因此,评价固体分散体的一个主要方面就是研究药物在其中的分散状态,固体分散体中药物分散状态一般有分子状态,亚稳定态以及无定型态、胶体状态、微晶或微粉状态。本实验利用固体分散体的特点选乙基纤维素为基本载体材料,制备了葛根素缓释固体分散体,采用了X射线衍射试验、差示扫描

收稿日期:2007-02-25

作者简介:王曙宾(1976—),男,甘肃会宁人,北京大学药学院博士后流动站博士后,研究方向:中药、天然药物新剂型、新技术研究。

E-mail:shubinwang@126.com

紫苏子油纳米乳的研制

作者：[吴旭锦](#)，[欧阳五庆](#)，[朱小甫](#)，[杨宝平](#)，[WU Xu-jin](#)，[OUYANG Wu-qing](#)，[ZHU Xiao-fu](#)，[YANG Bao-ping](#)
作者单位：[西北农林科技大学动物医学院, 陕西, 杨凌, 712100](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2007, 38 (11)
被引用次数：1次

参考文献(5条)

1. [Guo Y;Cai X C;Li H J](#) [Effect of Perilla oil and pinon oil on lipid and lipid peroxidation in rats](#) 1996 (03)
2. [Shimokawa T;Moriuchi A;Hori T](#) [Effect of dietary \$\alpha\$ -linolenate/linoleate balance on mean survival time, incidence of stroke and blood pressure of spontaneously hypertensive rats](#)[外文期刊] 1998 (25)
3. [Hirano J;Isoda Y;Nishizawa Y](#) [Utilization of n-3 plant oils. perilla and flaxseed oils](#) 1991 (10)
4. [Hori T;Moriuchi A;Okuyama H](#) [Effect of dietary essential fatty acid on pulmonary metastasis of ascites tumor cells in rats](#) 1987 (09)
5. [Shah D O;Hamlin R M](#) [Structure of water in microemulsion: electrical, birefringence and nuclear magnetic resonance studies](#)[外文期刊] 1971 (02)

本文读者也读过(10条)

1. [欧阳五庆](#). [吴旭锦](#). [朱小甫](#). [孙红武](#). [OUYANG Wu-qing](#). [WU Xu-jin](#). [ZHU Xiao-fu](#). [SUN Hong-wu](#) [紫苏子油纳米乳的制备及其对小鼠急性高血脂症的影响](#)[期刊论文]-[上海交通大学学报（农业科学版）](#) 2007, 25 (6)
2. [吴旭锦](#). [欧阳五庆](#). [朱小甫](#). [杨宝平](#). [WU Xu-jin](#). [OUYANG Wu-qing](#). [ZHU Xiao-fu](#). [YANG Bao-ping](#) [黄芩甙纳米乳的制备](#)[期刊论文]-[精细化工](#) 2007, 24 (5)
3. [刘艳](#). [王贞佐](#). [李微](#). [逯家辉](#). [袁利佳](#). [滕利荣](#) [静脉注射纳米乳处方及制备工艺初步研究](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2005, 40 (14)
4. [安红丽](#). [欧阳五庆](#). [申进宝](#). [王俊](#). [董红斌](#). [AN Hong-li](#). [OUYANG Wu-qing](#). [SHEN Jin-bao](#). [WANG Jun](#). [DONG Hong-bin](#) [原花青素纳米乳的制备及其质量评价](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2007, 16 (18)
5. [芮亚培](#). [欧阳五庆](#). [邱刚](#). [董红宾](#). [李树珍](#). [RUI Ya-pei](#). [OUYANG Wu-qing](#). [QIU Gang](#). [DONG Hong-bin](#). [LI Shu-zhen](#) [红霉素纳米乳的制备及其药效学研究](#)[期刊论文]-[西北农林科技大学学报（自然科学版）](#) 2008, 36 (3)
6. [何欣](#). [欧阳五庆](#). [赵兴华](#). [孙江才](#). [阳卫超](#). [HE Xin](#). [OUYANG Wu-qing](#). [ZHAO Xing-hua](#). [SUN Jiang-cai](#). [YANG Wei-chao](#) [纳米乳对雷公藤多苷增效减毒作用研究](#)[期刊论文]-[浙江大学学报\(农业与生命科学版\)](#) 2008, 34 (3)
7. [杨宝平](#). [欧阳五庆](#). [吴旭锦](#). [胡颖](#). [YANG Bao-ping](#). [OUYANG Wu-qing](#). [WU Xu-jin](#). [HU Ying](#) [白藜芦醇纳米乳的制备及其质量评价](#)[期刊论文]-[西北农业学报](#) 2008, 17 (2)
8. [曹发昊](#). [欧阳五庆](#). [王艳萍](#). [董红宾](#). [CAO Fa-hao](#). [OUYANG Wu-qing](#). [WANG Yan-ping](#). [DONG Hong-bin](#) [苦参碱纳米乳的研制及其对小鼠抗氧化作用的影响](#)[期刊论文]-[西北农林科技大学学报（自然科学版）](#) 2007, 35 (3)
9. [欧阳艳](#). [欧阳五庆](#). [许小成](#) [地克珠利纳米乳剂的研制及质量考察](#)[期刊论文]-[黑龙江畜牧兽医](#) 2007 (11)
10. [张雪梅](#). [李伟](#). [余瑜](#). [ZHANG Xuemei](#). [LI Wei](#). [YU Yu](#) [格拉司琼纳米乳的制备及表征](#)[期刊论文]-[世界科技研究与发展](#) 2009, 31 (5)

引证文献(1条)

1. [颜露](#). [黄绳武](#) [中药抗肿瘤制剂多方位研究进展](#)[期刊论文]-[中国医药导报](#) 2010 (28)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711010.aspx