

复方痛痹舒自微乳释药系统基质组成的研究

祁利平, 董艳艳, 张景姣, 刘雅敏*

河南中医药大学, 河南 郑州 450008

摘要: 目的 筛选复方痛痹舒自微乳释药系统(SMEDDS)的基质组成并确定配方比例。方法 采用溶解度方法测定复方痛痹舒中主要有效成分在不同油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解度, 结合不同油相与乳化剂的配伍结果, 筛选油相、乳化剂与助乳化剂, 采用水滴定法绘制伪三元相图, 以澄清度、粒径和自乳化时间为考察指标, 筛定油相、乳化剂和助乳化剂的类型及其组成范围。结果 复方痛痹舒 SMEDDS 基质组成: 油相为肉豆蔻酸异丙酯(IPM), 乳化剂为 RH40/聚山梨酯-80(1:1), 助乳化剂为甘油; 各相系占 SMEDDS 基质组成的比例范围按质量分数计: 油相 9.96%~40.49%, 乳化剂 23.31%~59.97%, 助乳化剂 19.83%~60.02%。结论 筛定的复方痛痹舒 SMEDDS 基质, 其分散相粒径可以达到 10~100 nm, 为进一步研究奠定基础。

关键词: 复方痛痹舒; 基质; 伪三元相图; 自微乳释药系统; 自乳化时间

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3359-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.017

Study on composition of substrate from Compound Tongbishu self-microemulsifying drug delivery system

QI Li-ping, DONG Yan-yan, ZHANG Jing-jiao, LIU Ya-min

Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Objective To initially screen the composition of the substrate from Compound Tongbishu self-microemulsion system (SMEDDS) and define the proportional range. **Methods** The solubility of main active ingredients in different oil phases, surfactants, and cosurfactants was determined by the solubility method. Combined with the result of different oil phases and emulsifier compatibility experiment, several relatively good oil phases, emulsifiers, and co-emulsifiers were selected. The pseudo-ternary phase diagram was drawn by water titration. The transparency, particle size, and self-emulsification time were used as the indexes to preferably select the optimum oil phase, emulsifier and co-emulsifier and to determine the compositional range of each composition. **Results** The optimal composition of substrate from Compound Tongbishu SMEDDS was as follows: Oil phase was isopropyl myristate (IPM), emulsifier was RH40/Tween-80 (1:1), and co-emulsifier was glycerol. The proportion of self-microemulsion matrix was calculated from the mass percentage: oil phase of 9.96%—40.49%, emulsifier of 23.31%—59.97%, and co-emulsifier of 19.83%—60.02%. **Conclusion** The dispersed particle size can reach 10—100 nm using the substrate from Compound Tongbishu SMEDDS that is screened and determined, which establishes the foundation for further research

Key words: Compound Tongbishu; substrate; pseudo ternary phase diagram; self-microemulsifying drug delivery system; self-emulsification time

复方痛痹舒是外用治疗关节肿痛方剂, 由大黄、黄柏、苦参、侧柏、泽兰等组成。其中大黄蒽醌类^[1]、黄柏总生物碱类^[2]、苦参总碱类^[3]、侧柏总黄酮类^[4]、泽兰酚酸类^[5]和挥发油均具有较好的镇痛抗炎作用。这些有效成分的脂溶性和水溶性不一, 且相差甚大, 使其利用率较低。自微乳释药系统

(SMEDDS)是由油相、乳化剂和助乳化剂组成的稳定、均一和各向同性的固体或液体给药系统, 在常温条件下搅拌或振摇即可自发形成 10~100 nm 的微小乳滴^[6-7], 有助于提高难溶性药物和脂溶性药物的溶解度, 促进药物的吸收, 提高药物的生物利用度, 还具有制备简单、适合大规模生产等优点^[8]。

收稿日期: 2017-07-05

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(14204529)

作者简介: 祁利平(1992—), 女, 在读硕士。E-mail: qlp910910@163.com

*通信作者 刘雅敏(1960—), 女, 硕士生导师, 教授, 从事中药制剂技术与质量控制研究。Tel: (0371)65962746 E-mail: l_yamin@126.com

本实验通过溶解度实验,不同油相与乳化剂的配伍实验,水滴定法绘制伪三元相图等实验对复方痛痹舒的 SMEDDS 基质组成进行研究,以澄清度、粒径和自乳化时间为考察指标,筛定处方组成及比例范围,为提高复方痛痹舒药物的生物利用度奠定基础。

1 材料

1.1 药品及试剂

大黄总蒽醌(游离蒽醌量不低于 50%,批号 160322)、黄柏总生物碱(盐酸小檗碱量不低于 50%,批号 161015)、苦参总碱(苦参碱和氧化苦参碱总量不低于 50%,批号 161023)、侧柏总黄酮(槲皮苷量不低于 50%,批号 160327)、泽兰总酚酸(咖啡酸量不低于 50%,批号 160322)均购于南京泽朗生物科技有限公司;对照品大黄酸(批号 131024)、大黄素(批号 140423)、槲皮苷(批号 130508)、芦荟大黄素(批号 140827)、盐酸小檗碱(批号 140314)、氧化苦参碱(批号 140801)、咖啡酸(批号 130615)均购自四川省维克奇生物科技有限公司,质量分数均 $\geq 98\%$;油酸乙酯(EO,国药集团化学试剂有限公司);中链甘油三酯(GTCC,浙江物美生物科技有限公司);花生油(PO,石家庄益海粮油工业有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,广州市雨露化工有限公司);聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL,美国 Amresco 公司);聚山梨酯 80(Tween-80)、丙三醇(天津市凯通化学试剂有限公司);聚乙二醇 400(PEG400,天津市恒兴化学制剂制造有限公司);聚氧乙烯氢化蓖麻油 40(cremophor RH40, RH40,上海运宏化工制剂辅料技术有限公司);二乙二醇单乙基醚(transcutol P)、辛酸聚乙二醇甘油酯(labrosal),上海嘉法狮贸易有限公司;1,2-丙二醇(郑州派尼化学试剂厂);DIKMAPURE 色谱纯甲醇,其余试剂均为分析纯。

1.2 仪器

BS110S 电子天平(德国 Sartorius 公司);KQ-500DV 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Waters 2695 高效液相色谱仪(美国沃特斯公司);旋涡搅拌器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);Nano-Zs90 型激光纳米粒度分析仪、SC-03 低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);SHA-C 型水浴振荡器(巩义市于华仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 复方痛痹舒有效成分的定量测定

2.1.1 混合对照品溶液的配制 取适量的大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、盐酸小檗碱、氧化苦参碱、槲皮苷、咖啡酸对照品于 10 mL 量瓶中,甲醇超声溶解完全并定容至刻度,制得含大黄酸 26.43 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素 25.29 $\mu\text{g/mL}$ 、芦荟大黄素 18.86 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸小檗碱 28.57 $\mu\text{g/mL}$ 、氧化苦参碱 35.86 $\mu\text{g/mL}$ 、槲皮苷 29 $\mu\text{g/mL}$ 、咖啡酸 14.57 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液,备用。

2.1.2 供试品溶液的配制 按照复方比例称取大黄总蒽醌、黄柏生物碱、苦参生物碱、侧柏总黄酮、泽兰总酚酸适量于具塞离心管中,选定 IPM 为油相, RH40/Tween-80 (1:1) 为乳化剂,丙三醇为助乳化剂,乳化剂与助乳化剂质量比(K_m)=1:1,油相与混合乳化剂按照 2:8 的比例制备复方痛痹舒 SMEDDS,涡旋 10 min, 37 $^{\circ}\text{C}$ 超声 90 min 至不再溶解,放入水浴振荡器中, (37.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 、100 r/min 水浴振摇平衡 48 h, 4 000 r/min 离心 15 min, 取饱和上清液 1 mL 用甲醇稀释定容于 10 mL 量瓶中,备用。

2.1.3 色谱条件 色谱柱为 Origisil C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇(A)-0.06%三乙胺(磷酸调节 pH 值至 6.00)(B), 梯度洗脱: 0~5 min, 10%~20% A, 0.8~0.6 mL/min; 5~20 min, 20%~45% A, 0.6~0.8 mL/min; 20~30 min, 45%~50% A, 0.8 mL/min; 30~40 min, 50%~65% A, 0.8 mL/min; 40~55 min, 65%~70% A, 0.8 mL/min; 55~65 min, 70%~85% A, 0.8 mL/min。检测波长 220 nm (氧化苦参碱) 和 254 nm (咖啡酸、槲皮苷、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素), 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ 。混合对照品和供试品溶液的 HPLC 色谱图见图 1。

2.1.4 线性关系的考察 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液 2、5、10、20、30、40、50 μL , 注入液相色谱仪, 以对照品进样量为横坐标(X , ng) 和峰面积值为纵坐标(Y) 进行回归分析, 得到各指标成分的线性关系方程和线性范围, 见表 1, 结果表明各有效成分的线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液, 连续进样 6 次, 测定峰面积, 结果咖啡酸、氧化苦参碱、槲皮苷、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素的峰面积 RSD 分别为 0.32%、1.45%、0.43%、0.91%、0.57%、0.38%、1.04%, 表明仪器精密度良好。

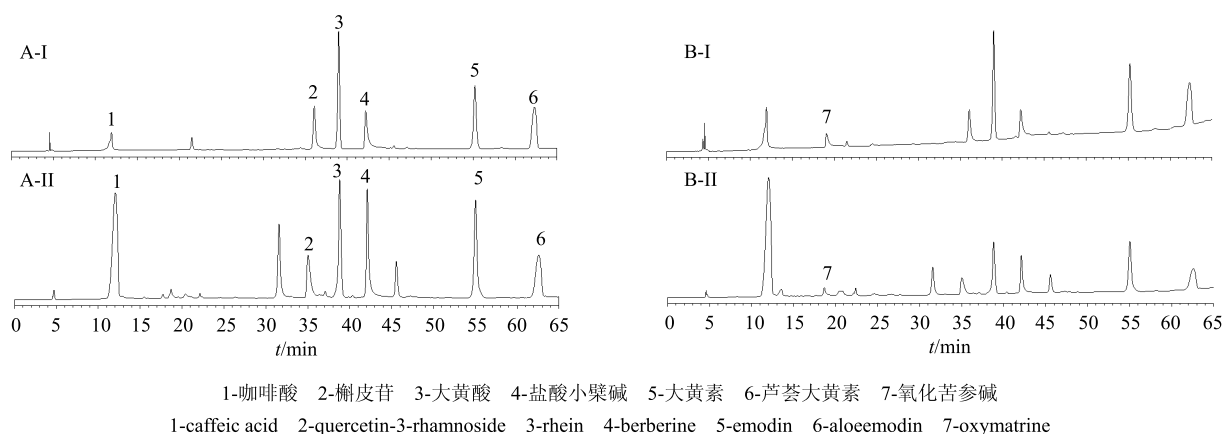


图 1 波长 254 nm (A) 和 220 nm (B) 下的对照品 (I) 和供试品 (II) HPLC 图

Fig. 1 HPLC of reference substance (I) and sample (II) at wavelength of 254 nm (A) and 220 nm (B)

表 1 各指标成分的线性关系

Table 1 Linear relationship of each index component

成分	回归方程	R^2	线性范围/ng
咖啡酸	$Y=532.88 X+108\ 996$	0.996 2	29.14~728.50
氧化苦参碱	$Y=927.61 X-43\ 697$	0.999 9	71.72~1 793.00
槲皮苷	$Y=3\ 230.1 X-215\ 163$	0.999 5	58.00~1 450.00
盐酸小檗碱	$Y=3\ 738.9 X-273\ 081$	0.999 7	57.14~1 428.50
大黄酸	$Y=5\ 803.2 X-1\ 131.2$	1.000 0	52.86~1 321.50
大黄素	$Y=4\ 730.4 X-15\ 046$	1.000 0	50.58~1 264.50
芦荟大黄素	$Y=6\ 402.8 X-15\ 088$	1.000 0	37.72~943.00

2.1.6 重复性试验 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液 6 份, 按“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 结果咖啡酸、氧化苦参碱、槲皮苷、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素平均质量分数分别为 8.897 6、0.515 4、0.505 2、0.724 0、0.492 5、0.597 2、0.342 0 mg/g, RSD 分别为 0.93%、1.12%、1.55%、0.76%、1.03%、0.81%、0.66%, 表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液, 放置 0、3、6、9、12、24 h, 按“2.1.3”项下色谱条件进样测定, 结果咖啡酸、氧化苦参碱、槲皮苷、盐酸小檗碱、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素峰面积 RSD 分别为 1.02%、1.79%、0.91%、1.29%、0.83%、1.43%、1.84%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取已知质量分数的供试品 9 份, 分成 3 组, 分别精密添加不同体积的咖啡酸、氧化苦参碱、槲皮苷、盐酸小檗碱、大黄

酸、大黄素、芦荟大黄素的对照品溶液, 相当于供试品中各成分质量分数的 80%、100%、120%, 在“2.1.3”项色谱条件下测定, 各成分平均回收率依次分别为 96.73%、98.97%、101.54%、98.17%、102.03%、99.36%、100.78%, RSD 分别为 2.03%、3.62%、0.99%、1.23%、1.17%、1.41%、0.98%。

2.2 复方痛痹舒 SMEDDS 的处方筛选

2.2.1 溶解度的测定 采用指标成分溶解法, 选定 EO、MCT、IPM、花生油作为油相; EL、RH40、Tween-80、RH40/Tween-80 (1:1)、labrosal 作为乳化剂; PEG400、丙三醇、1,2-丙二醇、transcutol P 作为助乳化剂进行平衡溶解度的考察, 分别称取不同种类的辅料 5 g 置于 15 mL 具塞离心管中, 按照复方比例分别将过量的大黄总蒽醌、黄柏总生物碱、苦参总碱、侧柏总黄酮、泽兰总酚酸共同加入不同类型的辅料中, 涡旋 10 min, 37 °C 超声 90 min 至不再溶解, 放入水浴振荡器中, (37.0±0.5) °C、100 r/min 水浴振摇平衡 48 h, 4 000 r/min 离心 15 min, 取饱

和上清液 1 mL 用甲醇稀释定容于 5 mL 量瓶中,经 0.45 μm 有机滤膜滤过,取续滤液用 HPLC 法测定不同辅料中指标成分大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、

盐酸小檗碱、氧化苦参碱、槲皮苷、咖啡酸的总量。结果见表 2。

由表 2 可知,痛痹舒中有效成分在油相中的溶

表 2 指标成分在不同基质中的溶解度

Table 2 Solubility of index components in different matrixes

基质	溶解度/($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)							
	咖啡酸	氧化苦参碱	槲皮苷	盐酸小檗碱	大黄酸	大黄素	芦荟大黄素	有效成分总量
助乳化剂								
PEG400	19.481	1.808	2.764	1.060	0.876	0.702	0.412	27.103
丙三醇	21.303	0.840	2.339	1.248	0.149	0.179	0.107	26.164
transcutol P	19.353	0.583	2.540	0.854	0.878	0.771	0.446	25.425
1,2-丙二醇	16.726	0.981	1.878	0.974	0.509	0.561	0.336	21.966
乳化剂								
labrosal	19.697	0.609	1.733	0.885	0.851	0.766	0.444	24.984
Tween-80	14.349	1.833	1.603	0.417	0.889	0.703	0.457	20.252
RH40	14.696	1.617	1.530	0.564	0.428	0.433	0.260	19.528
RH40/Tween-80 (1:1)	14.671	1.782	1.696	0.362	0.390	0.376	0.228	19.506
EL	12.127	1.627	0.262	0.303	0.452	0.543	0.310	15.624
油相								
GTCC	0.476	0.530	0.071	—	0.152	0.543	0.356	2.128
IPM	0.149	0.476	0.070	0.074	0.126	0.315	0.199	1.409
花生油	0.007	0.318	0.069	—	0.078	0.408	0.244	1.123
EO	0.018	0.150	0.069	0.093	0.103	0.303	0.183	0.918

解度大小依次为 GTCC>IPM>花生油>EO; 在乳化剂中的溶解度: labrosal>Tween-80>RH40>RH40/Tween-80 (1:1)>EL, 在 RH40/Tween-80 (1:1)、Tween-80、RH40 中的溶解度没有明显差异; 在助乳化剂中的溶解度: PEG400>丙三醇>transcutol P>1,2-丙二醇。

2.2.2 不同油相与乳化剂的配伍对乳化效果的影响 选取 GTCC、IPM、EO、花生油为油相, RH40、Tween-80、EL、labrosal、RH40/Tween-80 (1:1) 为乳化剂, 选取不同的油相与不同的乳化剂以 3:7、2:8、1:9 的比例混合于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中搅拌均匀, 称取 0.1 g 置于西林瓶中加水稀释 100 倍, 轻轻震荡至完全溶解, 观察其外观现象及乳化时间, 按等级分类, 见表 3。标注不同等级, 若有丁达尔效应记为 (有), 无丁达尔效应记为 (无)。结果见表 4~6。

由表 4~6 可知: 各比例下, 当乳化剂种类一定时, 以花生油作为油相, 自乳化程度均不佳且耗时长; 选用 GTCC、IPM、EO 3 种油相, 自乳化时间均比较短, 外观形态、等级及乳化效果相当, 且结

表 3 微乳分级方案

Table 3 Microemulsion grade

级别	外观现象和乳化时间
A	溶液澄清, 透明或微泛蓝光, 乳化时间 1~2 min
B	溶液呈半透明, 呈蓝白色, 乳化时间 2~3 min
C	呈亮白色不透明液体, 似奶白状液体, 乳化时间 2~3 min
D	色泽暗, 呈灰色, 略带油状, 乳化时间 2~3 min
E	难乳化, 一直有油滴存在, 无法形成均一体系

表 4 不同油相与乳化剂 (3:7) 配伍的实验结果

Table 4 Experimental results of compatibility of different oil phase and emulsifier (3:7)

油相	RH40	Tween-80	EL	labrosal	RH40/Tween-80 (1:1)
GTCC	B (有)	B (有)	A (有)	C (无)	A (有)
IPM	B (有)	A (有)	A (有)	C (无)	A (有)
EO	B (有)	A (有)	B (有)	C (无)	A (有)
花生油	C (无)	D (无)	C (无)	C (无)	C (无)

表5 不同油相与乳化剂(2:8)配伍的实验结果

Table 5 Experimental results of compatibility of different oil phase and emulsifier (2:8)

油相	RH40	Tween-80	EL	labrosal	RH40/Tween-80 (1:1)
GTCC	B(有)	A(有)	A(有)	C(无)	A(有)
IPM	B(有)	A(有)	A(有)	C(无)	A(有)
EO	B(有)	A(有)	B(有)	C(无)	A(有)
花生油	C(无)	B(无)	C(无)	D(无)	B(无)

表6 不同油相与乳化剂(1:9)配伍的实验结果

Table 6 Experimental results of compatibility of different oil phase and emulsifier (1:9)

油相	RH40	Tween-80	EL	labrosal	RH40/Tween-80 (1:1)
GTCC	B(有)	A(有)	A(有)	C(无)	A(有)
IPM	B(有)	A(有)	A(有)	C(无)	A(有)
EO	B(有)	A(有)	A(有)	C(无)	A(有)
花生油	A(有)	A(有)	B(有)	D(无)	A(有)

合溶解度实验初步选出2种溶解度较高、乳化效果较好的油相GTCC和IPM。当油相类型确定时,不同乳化剂的效果不同,乳化效果依次是 $EL \geq RH40/Tween-80(1:1) \geq Tween-80 > RH40 > labrosal$ 。

2.2.3 伪三元相图筛选处方种类及比例范围确定
根据上述实验对已确定的微乳各相成分,采用水滴定法绘制伪三元相图^[9-10],将乳化剂与助乳化剂按照2:1、1:1、1:2的比例,一定温度下搅拌均匀,作为混合乳化剂,将油相与混合乳化剂以1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1的比例称取1g置于西林瓶中,37℃下混合均匀,逐滴加水,涡旋均匀,采用目测法记录体系由澄清变为浑浊或由

浑浊变为澄清的临界点时的各相比例,用Origin 8.5软件绘制伪三元相图,确定自微乳体系。而后将每个比例下的混合基质均加水至100 mL,用玻璃棒搅拌均匀,乳化完全后测定粒径和分散指数(PDI),将粒径范围在10~100 nm的点绘入伪三元相图中。

(1)油相的筛选:选定 $K_m=2:1$,RH40/Tween-80(1:1)作为复合乳化剂,甘油作为助乳化剂,按“2.2.3”项下采用水滴定法,以油相、水相、混合乳化剂作为相图顶点,绘制伪三元相图,结果见图2。除去水相,分别选择油相、乳化剂、助乳化剂为相图的3个顶点,将不同 K_m ($K_m=2:1$ 、1:1、1:2)时油相能形成微乳且能够无限稀释的点绘制三元相图,结果见图3。

由图2、3可知,选用不同的油相,微乳区域有很大差别。结合不同乳化剂的配伍实验以及溶解度结果筛选IPM为油相。

(2)助乳化剂的筛选:选择IPM为油相,RH40/Tween-80(1:1)为乳化剂,分别选择1,2-丙二醇、PEG400、甘油为助乳化剂,按“2.2.3”项下方法采用水滴定法并绘制伪三元相图,微乳面积见图4。

由图4可知,各区延伸到水相顶点,即可被水无限稀释。当确定油相为IPM,乳化剂为RH40/Tween-80(1:1)时,甘油形成的微乳面积最大,其次是PEG400,1,2-丙二醇的微乳面积区域狭窄,因此将甘油作为助乳化剂。

(3)乳化剂的筛选:结合溶解度实验结果,在乳化剂中的溶解度:labrosal>Tween-80>RH40>RH40/Tween-80(1:1)>EL,在labrosal中的溶

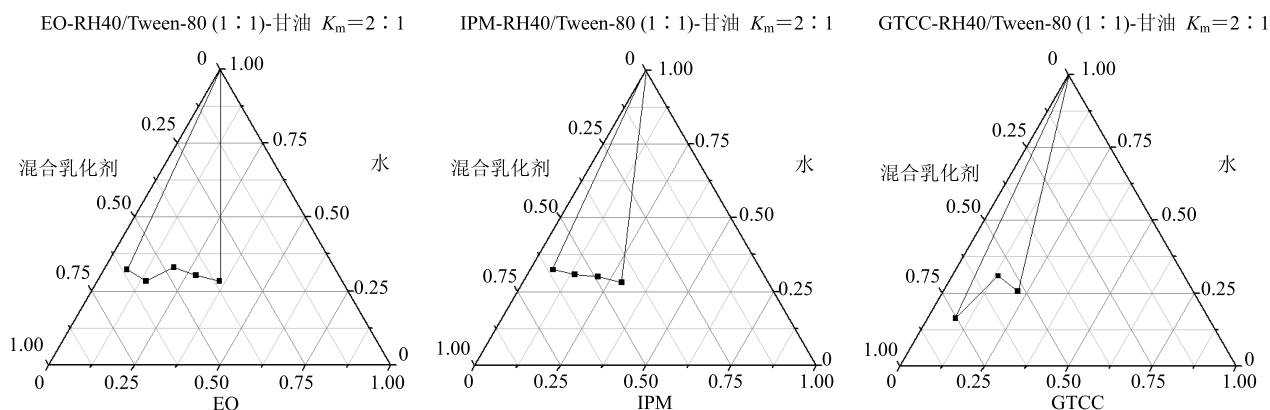


图2 不同油相的空白伪三元相图

Fig. 2 Blank pseudo ternary phase diagram of different oil phases

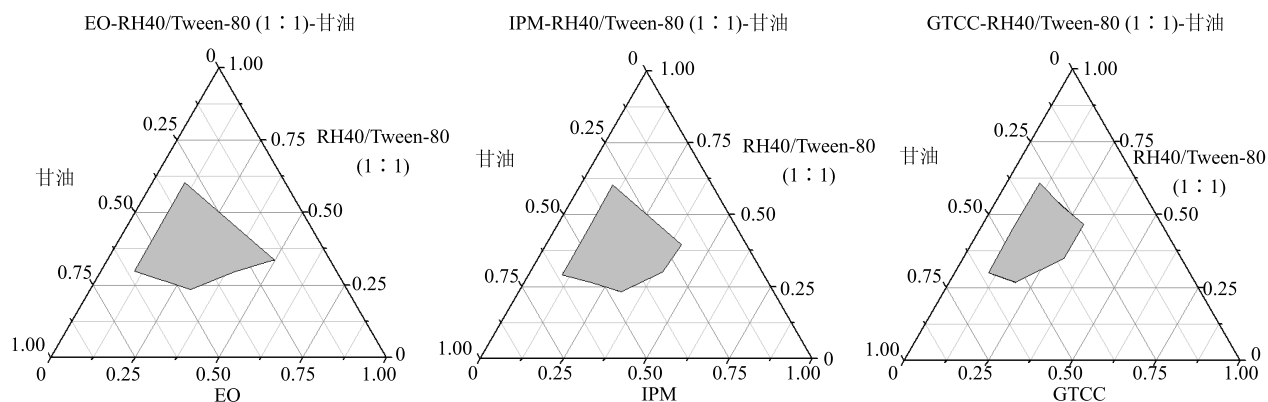


图3 不同油相的空白三元相图

Fig. 3 Blank ternary phase diagram of different oil phases

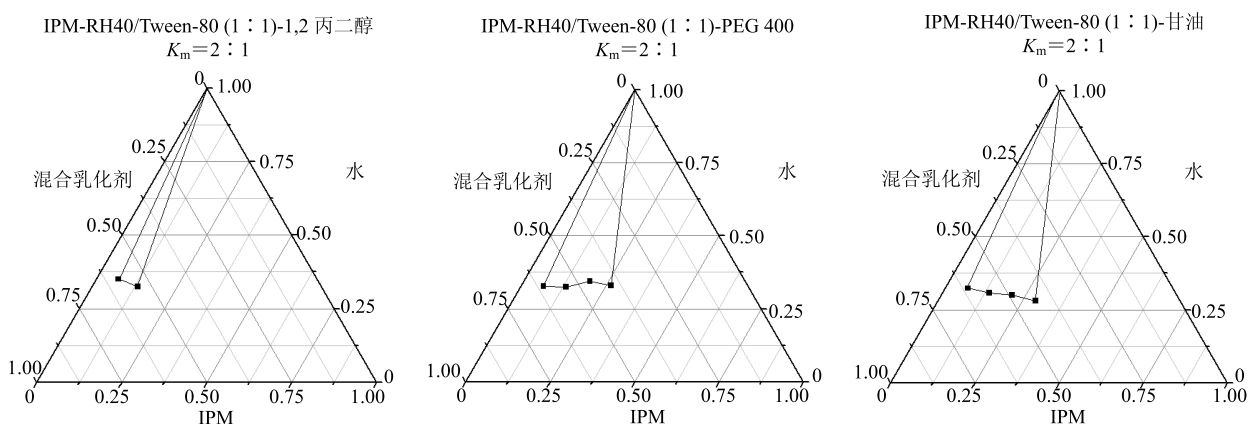


图4 不同助乳化剂的空白伪三元相图

Fig. 4 Blank pseudo ternary phase diagram of different co-emulsifiers

解度远大于其他4种乳化剂,但与不同油相的配伍实验中 labrosal 不占优势,与任何一种油相均不能形成澄清透明的微乳;而在 RH40、Tween-80、RH40/Tween-80 (1:1) 中的溶解度没有明显差异;且配伍实验结果表明复合乳化剂的效果大于单类型乳化剂,因此综合考虑选择 RH40/Tween-80 (1:1) 为乳化剂。

(4) 不同 K_m 值对微乳的影响: 选择 IPM 为油相, RH40/Tween-80 (1:1) 为乳化剂, 甘油为助乳化剂, 选择不同 K_m 时油相能形成微乳且能够无限稀释的点绘制伪三元相图, 结果见图 5。

由图 5 可知, 随着 K_m 值减小, 形成微乳所需的水量逐渐减小, 区域面积逐渐减小, 这是由于助乳化剂加入比例增加, 乳化剂比例降低而导致整个体系乳化作用减弱, 当 K_m 逐渐增大到 2:1 时, 区域面积逐渐增大, 且形成微乳所需的水量也有所增

加, 这是由于乳化剂的加入及增加与助乳化剂共同作用有助于降低界面张力、增加界面膜流动性、降低体系黏度。但当 $K_m=2:1$ 时, 会出现明显的凝胶区, 黏度增大, 涡旋更加困难, 乳化时间延长, 这与文献报道一致^[11]。随着 K_m 值减小, 凝胶区逐渐减小甚至不再形成明显的凝胶区。考虑到凝胶的形成会导致自发形成微乳的难度增加, 自乳化时间延长, 因此在筛选处方各组成用量时需综合考虑。

(5) 处方组成及比例范围的确定: 通过溶解度实验、油相与不同乳化剂的配伍, 以及通过单因素考察制备伪三元相图的研究, 最终选择油相为 IPM, 乳化剂为 RH40/Tween-80 (1:1), 助乳化剂为甘油, $K_m=1:1$ 。形成的微乳区域如图 6 所示。

由图 6 可知, 当油相为 IPM, 乳化剂为 RH40/Tween-80 (1:1), 助乳化剂为甘油时, 各相系占自微乳基质组成的比例范围由质量分数计得:

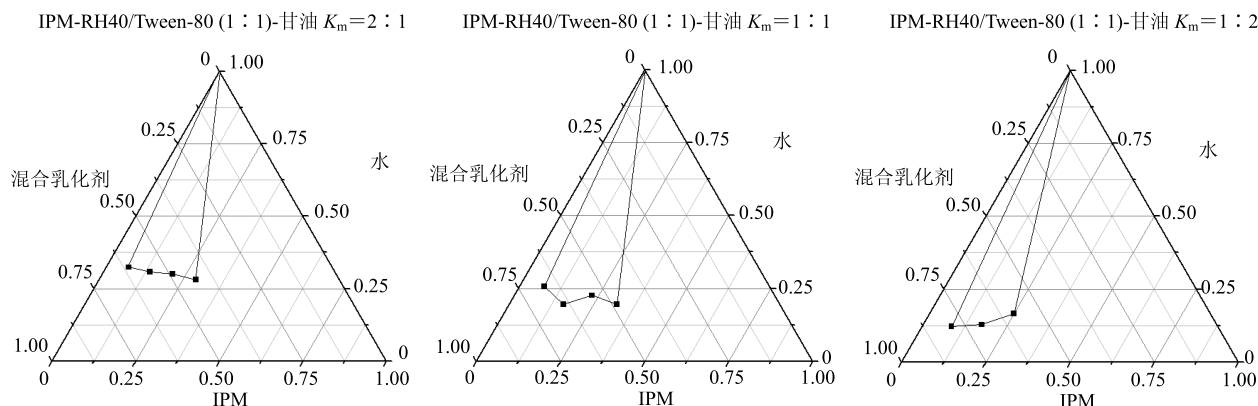
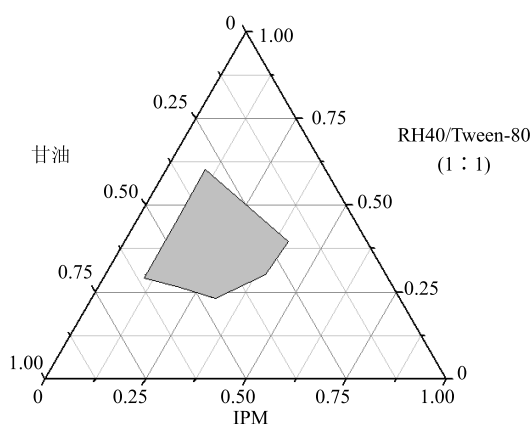
图5 不同 K_m 值时的空白伪三元相图Fig. 5 Blank pseudo ternary phase diagram with different K_m values

图6 IPM-RH40/Tween-80 (1:1)-甘油体系的三元相图

Fig. 6 Ternary phase diagram of IPM-RH40/Tween-80 (1:1)-glycerol system

油相 9.96%~40.49%、乳化剂 23.31%~59.97%、助乳化剂 19.83%~60.02%。筛选的复方痛痹舒 SMEDDS 基质,加水轻轻震荡可形成澄清透明的微乳,其分散相粒径均可以达到 10~100 nm。

3 讨论

在本实验中,由溶解度实验结果可知,复方痛痹舒中有效成分在助乳化剂中的溶解度远大于在乳化剂和油相中的溶解度。通过平衡溶解度实验,确定各相的载药能力,尽可能选择对药物溶解度大的油相,乳化剂和助乳化剂而提高载药量。再结合不同油相与乳化剂的配伍实验及对空白基质伪三元相图的研究,以澄清度和粒径、自乳化时间为考察指标,最终选择 IPM 为制备复方痛痹舒 SMEDDS 的良好油相, RH40/Tween-80 (1:1) 为乳化剂,甘

油为助乳化剂。采用水滴定法绘制伪三元相图时,发现 RH40/Tween-80 (1:1) 作为乳化剂所产生乳化效果较好,形成的微乳澄清透明,稳定均一,且分散相粒径在 10~100 nm,也证实了混合乳化剂增溶能力强于单一的乳化剂^[12],主要是混合乳化剂既可以减弱使用单一乳化剂产生的用量多、乳化时间长等缺点,又可以改善体系的稳定性、粒径、载药量等^[13]。

伪三元相图在 SMEDDS 处方研究中应用广泛,该实验方法简单方便。因此本实验通过单因素考察并绘制伪三相图对复方痛痹舒 SMEDDS 进行研究,最终确定复方痛痹舒 SMEDDS 基质组成及比例范围为 IPM 9.96%~40.49%、RH40/Tween-80 (1:1) 23.31%~59.97%、甘油 19.83%~60.02%。

SMEDDS 是极具潜力的给药系统,可以促进难溶性药物的溶解,为难溶性药物的吸收提供一个良好的给药载体,但现在临床上中药应用的品种尚少。相信随着对复方痛痹舒 SMEDDS 的深入研究,将会使其 SMEDDS 具有广阔的应用前景,产生良好的社会和经济效益。

参考文献

- [1] 刘旭海. 大黄药理作用及临床应用研究进展 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2007, 29(3): 229-231.
- [2] 张冠英, 董瑞娟, 廉 莲. 川黄柏、关黄柏的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(10): 812-821.
- [3] 张凤玲, 唐 永, 张景梅. 苦参碱、氧化苦参碱的药理作用及其制剂的研究进展 [J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(3): 84-86.
- [4] 梁 统, 覃燕梅, 梁念慈, 等. 侧柏总黄酮的抗炎作用

(下转第 3376 页)

稳定性放样条件下, 药物没有发生反应和降解, 稳定性良好。有效成分量的多少直接决定制剂的疗效, 所以在洗液样品放置过程中有效成分(麻黄和白芍)的量不能降低, 需保持在标准规定的范围内, 3批样品经 HPLC 法定量测定, 其中麻黄碱总量均在 0.2 mg/mL 以上, 明显高于标准中的 0.18 mg/mL, 皂苷总量均在 0.9 mg/mL 左右, 明显高于标准中的 0.72 mg/mL, 说明中药洗液中君药的量一直保持在有效浓度内, 洗液稳定性良好。微生物生长需要一定的水分、无机盐以及碳水化合物等, 而中药洗液作为中成药的一种, 里面含有大量微生物生存需要的营养物质, 再加以合适的环境温度和 pH 值, 会存在很多微生物, 其中大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的存在会引起严重的感染性疾病, 甚至危及婴幼儿生命, 所以液体制剂中微生物限度的控制至关重要。该洗液中微生物限度检查符合标准规定, 表明婴幼儿支气管炎中药洗液稳定性良好。

综上所述, 婴幼儿支气管炎中药洗液加速和长期稳定性样品的性状、鉴别、定量测定及微生物限度均符合质量标准中的规定, 表明婴幼儿支气管炎中药洗液稳定性良好, 可为本品后期的包装、运输、贮存及有效期的制订提供依据。

参考文献

- [1] 孙平平, 曲书强. 毛细支气管炎的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2014(7): 1312-1314.
- [2] 陈皆兵, 罗汉清. 毛细支气管炎中西医治疗研究进展 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(24): 28-29.
- [3] 陈彪, 黄宇虹, 钟慧, 等. 婴幼儿支气管炎的中药熏洗研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2197-2201.
- [4] 陈彪, 高桂娥, 王艳宁, 等. 中药外洗治疗婴幼儿支气管炎 43 例的疗效观察 [J]. 广西医学, 2009, 31(9): 1263.
- [5] 陈彪, 钟慧, 高桂娥. 中药外洗与头孢拉定治疗婴幼儿支气管炎的经济学分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(15): 1411-1413.
- [6] 王艳宁, 赵翠红, 吴曙粤. 婴幼儿支气管炎中药外洗液质量标准的建立 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 368-371.
- [7] 霍秀敏, 魏农农, 何伍, 等. 解读《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014(10): 974-978.
- [8] 王清华. 温肺化痰合剂治疗风寒闭肺型毛细支气管炎的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [9] 张志华, 冯燕, 毕秀丽. 持续稳定性考察工作对制剂质量管理的重要性 [J]. 药学研究, 2012, 31(7): 429-431.
- [10] 李平. 提高中药制剂稳定性方法的研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(4): 383-384.
- [11] 陈宏杰. 影响药物制剂稳定性的因素及解决办法研究 [J]. 中国医药指南, 2013(19): 749-750.
- [12] 张南生, 胡卢丰, 郭虹, 等. 伪三元相图研究人参皂苷 Rg₃ 自微乳释药系统的处方组成 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 955-957.
- [13] 赵惠茹, 张鹏, 刘少静, 等. 伪三元相图研究芦丁自微乳化释药系统的制备工艺 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1257-1259.
- [14] 叶蕾, 胡容峰, 王晓华, 等. 星点设计-效应面法优化葛根素自微乳工艺 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 514-519.
- [15] Hironobu K, Akihiro N, Mikuo A. The effect of mixing of surfactants on solubilization in a microemulsion systems [J]. *ColloidInterface Sci*, 1995, 170(1): 78-84.
- [16] 徐小燕, 邱碧菡, 潘林梅. 微乳透皮给药载体的制备及透皮影响因素研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3528-3530.
- [17] (上接第 3365 页)
及机制 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(12): 1407-1410.
- [18] 辛卫云, 苗明三. 泽兰的化学、药理及临床应用 [J]. 中医学报, 2015, 30(3): 418-420.
- [19] Nazzari S, Khan M A. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage Form: stability assessment and optimization of some processing parameters [J]. *Int J Phytother*, 2006, 315(1/2): 110-121.
- [20] Abdalla A, Mäder K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation [J]. *Eur J Pharm Biochem*, 2007, 66(2): 220-226.
- [21] 宋笑丹, 唐景玲, 吴琳华. 自乳化释药系统的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(22): 1954-1956.