

文章编号: (2008)05-0270-06

## 复方苏合香油口服乳剂的制备及稳定性考察

卢立娜, 唐 星, 李 慧

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 开发用于治疗心脑血管疾病的中药、天然药物。 **方法** 采用高压均质技术, 制备复方苏合香油口服乳剂; 以外观状态、粒径分布、zeta电位、均质压力、均质次数为考察指标, 筛选最优处方。 **结果** 制备的乳剂外观呈乳白色, 粒径分布在200 nm左右, zeta电位值为-15.49 ~ 20.15 mV; 放置在室温下乳剂外观、粒径、zeta电位值无明显变化。 **结论** 高压均质法可用于复方苏合香油乳剂的制备, 得到的乳剂室温放置9个月稳定。

**关键词:** 药剂学; 乳剂; 高压均质法; 苏合香油; 稳定性; 降香油

**中图分类号:**R 94 **文献标志码:**A

复方苏合香油口服乳剂是降香和苏合香两种中药材用超临界二氧化碳提取法提取的挥发油制备的口服乳剂。降香和苏合香为《中华人民共和国药典》(2000年版)收载药材,《中华本草》也有记载<sup>[1-3]</sup>。降香为豆科植物降香檀(*Dalbergia odorifera* T. Chen)树干和根的干燥心材。现代药理研究表明,降香挥发油及其芳香水可明显抑制血栓形成,提高血小板环磷酸腺苷的水平,对血浆纤溶酶活性有显著促进作用;降香乙醇提取物可以对抗惊厥的发生,显著延长戊巴比妥钠的睡眠时间,有明显的镇痛作用<sup>[4]</sup>。降香油主要成分是橙花叔醇<sup>[5]</sup>。苏合香为金缕梅科植物苏合香树(*Liquidambar orientalis* Mill)树干渗出的香树脂加工精制而成,主要成分为树脂类(质量分数为36%),桂皮酸是其中主要成分,桂皮酸能够抑制血栓素合成酶的作用,从而使血浆血栓素A水平降低。除树脂类以外其余为油状液体。现代药理研究表明,苏合香能延长小鼠耐缺氧时间,使冠脉窦血流量增加,减慢心律和减少心脏动静脉血氧差<sup>[6]</sup>。苏合香和降香均属活血化瘀类中药,其共同的药理作用为扩张冠状动脉和血管、增加血流量、抗心肌缺氧、改善血液沉变性、抗凝血、抗血栓形成、抗血小板聚集等<sup>[7]</sup>。本研究中,作者将两种活血化瘀类中药组方,制备复方苏合香油口服乳剂,以期开发出治疗心脑血管疾病的中药、天然药物。考虑降香、苏合香油含有的挥发性组分在被乳化后易聚集成大的油滴,导致破乳的问题,试验中设计了多种处方,以均质压力、均质次数、外观状态、粒径大小、zeta电位值为考察指标,筛选最优处方,探索具有挥发性成分植物油乳剂稳定性的影响因素。

### 1 仪器与材料

NS1001L高压均质机(意大利 上海世远生物设备工程有限公司), Nicomp<sup>TM</sup> 380动态光散射粒度测定-zeta电位测定仪(广州(美国)尚准仪器有限公司), IKA®T18basic高剪切分散乳匀机(广州仪科实验室技术有限公司), DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(河南巩义英峪予华仪器厂), LG10-2.4A

**收稿日期:** 2008-03-20

**作者简介:** 卢立娜(1980-), 女(汉族), 吉林安图人, 硕士研究生, Tel. 13840425191, E-mail lulinazy@126.com; 唐星(1964-), 男(汉族), 陕西西安人, 教授, 博士, 主要从事药物制剂新技术研究, Tel. 024-23986343, E-mail tangpharm@sina.com。

高速离心机(北京医用离心机厂)。

豆磷脂(辽宁铁岭北亚药用油有限公司), 泊洛沙姆188 (BASF AG, Ludwigshafen, Germany), Tween 80、Span 80(天津博迪化工有限公司, 化学纯), 苯甲酸钠(沈阳试剂一厂, 分析纯), 甜菊苷(沈阳东兴试剂厂, 分析纯), 降香油、苏合香油(沈阳广生堂有限公司), 油酸钠(沈阳国药集团化学试剂有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 复方苏合香油口服乳剂的制备

#### 2.1.1 处方组成

泊洛沙姆 188 0.6 g, 油酸钠 0.2 g, Tween 80 0.5 g, 苯甲酸钠 0.4 g, 甜菊苷 0.4 g, 豆磷脂 1 g, Span 80 0.4 g, 降香油 4 g, 苏合香油 6 g, 加水至 100 mL。

#### 2.1.2 制备

将油酸钠及处方量的水溶性成分置同一烧杯内, 加蒸馏水 40 mL, 55 ℃ 磁力搅拌水浴锅中分散均匀, 作为水相; 将豆磷脂及处方量的脂溶性成分置同一烧杯内, 55 ℃ 磁力搅拌水浴锅中分散均匀作为油相; 在高剪切分散乳匀机搅拌下将水相慢慢加至油相中, 6 000 r·min<sup>-1</sup> 搅拌 8 min 得初乳, 用 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠或盐酸溶液调节 pH 至 7.5, 用蒸馏水定容至 100 mL, 均质压力 50 MPa, 循环 6 次, 得乳白色的终乳, 充氮灌装, 室温下放置。

### 2.2 乳剂粒径的测定

采用 PSS-380 激光电泳-粒度测定仪测定。将样品用经 0.22 μm 微孔滤膜过滤的注射用水稀释 5 000 倍后放入样品池内, 将光强度调节至 300 左右, 光源为 HeNe 激光( $\lambda_0=633$  nm), 介质为水 ( $n=1.33$ ), 测定温度 20 ℃, 维持时间 15 min<sup>[8]</sup>。

### 2.3 Zeta 电位的测定

采用电泳光散射法测定。光源: HeNe 激光( $\lambda_0=633$  nm); 介质: 水( $n=1.33$ ); 电位梯度:  $E=10$  V·cm<sup>-1</sup>; 散射角:  $\theta=9^\circ$ ; 测定温度: 20 ℃。精密量取乳剂 50 μL 于 50 mL 量瓶中, 用纯水稀释到刻度, 取适量溶液于样品池中测定乳剂的 zeta 电位。

### 2.4 乳化剂对乳剂稳定性的影响考察

#### 2.4.1 泊洛沙姆 188 的影响

固定处方中其他组分不变, 按“2.1.2”条方法制备乳剂, 观察乳剂的外观, 考察泊洛沙姆 188 对乳剂稳定性的影响。结果见表 1。泊洛沙姆 188 低于 0.4 g 无法制得乳剂, 当泊洛沙姆 188 用量为 0.6 g 时乳剂趋于稳定。

Table 1 Effects of poloxamer 188 amount on the stability of the emulsion

<i>m</i> (poloxamer 88)/g	Appearance
0.2	after 24 h breaking
0.4	At 0 h particle diameter 197.3 nm at room temperature,1 month breaking
0.6	At 0 h particle diameter 171.3 nm at room temperature,3 months breaking

#### 2.4.2 豆磷脂及油酸钠的影响

固定处方中其他组分,按“2.1.2”条方法制备乳剂,测定粒径分布、zeta 电位,并观察外观的变化,考察豆磷脂与油酸钠的配比对乳剂稳定性的影响,结果见表 2。随着豆磷脂逐渐加入,乳剂在长期放置过程中没有絮凝或分层,豆磷脂在混合乳化剂中起主要乳化的作用。没加入油酸钠的处方有分层现象,粒度分布较宽,zeta 电位的绝对值较小,乳剂不稳定;含有油酸钠组成的处方,粒径分布窄,zeta 电位绝对值较大,没有出现絮凝分层的现象。复方苏合香乳剂的 zeta 电位为-15.39 mV 时乳剂仍然较稳定,可能是挥发油中的游离脂肪酸作用的结果<sup>[9]</sup>。

Table 2 Effects of soybean lecithin and sodium oleate amount on the zeta potential( $V_{zeta}$ ) and particle sizes( $d$ ) of the emulsion

<i>m</i> (fabaceous lecithin)/g	<i>m</i> (sodium oleate)/g	<i>d</i> /nm	$V_{zeta}$ /mV	Appearance
0	0	191.6±95.2	-1.91	(+)
	0.1	189.6±75.4	-10.05	(+)
	0.2	171.3±75.4	-12.61	(+)
0.4	0.1	169.6±74.1	-7.81	(+)
	0.2	168.8±63.8	-15.39	(-)
0.6	0.1	197.3±80.7	-5.49	(-)
	0.2	181.3±87.6	-14.34	(-)
0.8	0.1	170.9±82.7	-9.96	(-)
	0.2	108.7±50.3	-13.3	(-)
1	0.1	166.8±61.3	-10.05	(-)
	0.2	153.2±65.4	-15.46	(-)

(+)—Oil drops were observed by naked eyes ; (-)—Oil drops were not observed by naked eyes

## 2.5 均质的次数和压力对乳剂稳定性的影响考察

### 2.5.1 均质次数对乳剂稳定性的影响

固定处方中各组分不变,按“2.1.2”条方法制备乳剂,考察均质次数不同对乳剂粒径的影响,结果见图 1。实验结果表明,随着均质次数的增加,乳剂的粒径随之变小。结合实际情况及实验条件,均质次数定为 6 次。室温留样观察乳剂很稳定。

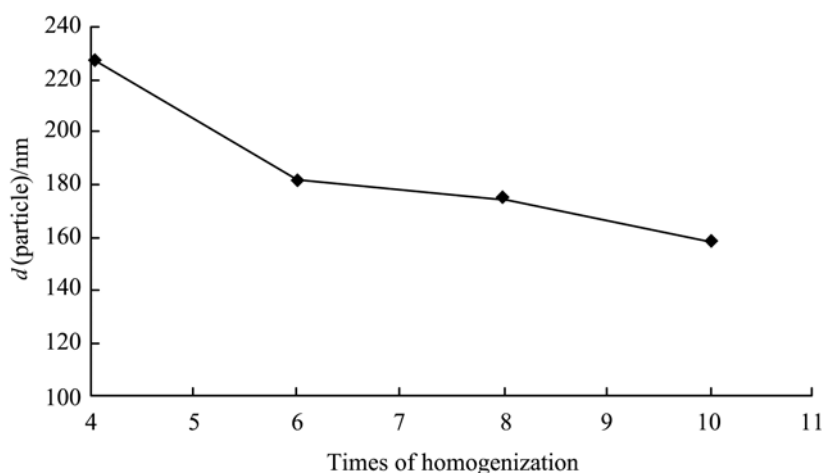


Fig. 1 Effect of homogenization cycle time on the particle size of the emulsion

### 2.5.2 均质压力对乳剂稳定性的影响

固定处方中各组分不变，按“2.1.2”条方法制备乳剂，考察均质压力不同对乳剂粒径的影响。结果见表 3。随着均质压力的增大，粒径变小，50~70 MPa 下乳剂均匀细腻。根据实验条件并考虑实际情况，压力定为 50 MPa。室温留样观察乳剂很稳定。

Table 3 Effects of homogenization pressure on the particle diameter (*d*) stability of the emulsion

Appearance	<i>p</i> /MPa	times	<i>d</i> / nm
After one month breaking	20	6	203.0±102
After two months there were large oil drops on the surface	35	6	189.6±75.4
After three months oil was observed on the bottle wall	40	6	171.3±75.4
Six months homogeneous phase	50	6	169.6±74.1
Six months homogeneous phase	55	6	169.1±70.7
Six months homogeneous phase	70	6	168.8±63.8

### 2.6 长期稳定性考察

固定处方中各组分不变，按“2.1.2”条方法制备乳剂，进行长期稳定性考察，结果见表 4。均质压力 50 MPa、均质 6 次，室温下放置 9 个月，乳剂的粒径、zeta 电位值、外观无明显变化，乳剂很稳定。

Table 4 Long term stability of the emulsion

<i>t</i> / month	<i>d</i> / nm	<i>V</i> <sub>zeta</sub> /mV	Appearance
1	191.69±95.2	-9.96	homogeneous phase
3	197.30±80.7	-10.98	homogeneous phase
6	201.87±60.8	-12.61	homogeneous phase
9	206.63±69.3	-15.81	homogeneous phase

### 3 讨论

a. 复方苏合香口服乳剂在制备过程中, 将油相加热的目的是使两种药物充分混合, 降低黏度, 减少剪切力。因为两种药物为挥发油, 遇热易挥发, 所以在制备过程中必须严格控制油相的加热温度。参照《中华人民共和国药典》薄层板展开剂的温度, 将油相加热温度设定为55<sup>[1]</sup>。

b. 阿拉伯胶和西黄蓍胶常作为内服乳剂的乳化剂, 曾有文献报道<sup>[10]</sup>, 使用这两种乳化剂, 复方苏合香口服乳出现油水分层现象。此种现象的产生可能是在乳剂制备时, 含有的挥发性组分在油水界面有向水相“逃逸”的倾向。如将两种挥发油混合于适量的乳化剂泊洛沙姆188中, 则改善了两种油的分散状态, 减少了挥发性成分在油水相之间的迁移。泊洛沙姆188的两亲性有可能使少量游离于水相的挥发油形成胶束, 增加挥发油在乳剂中的稳定性。在制备乳剂时, 泊洛沙姆188不能形成致密的油水界面膜, 部分挥发性成分能够从乳化剂形成的吸附膜的间隙中溢出而聚集。

c. 豆磷脂可与泊洛沙姆188在乳滴油水界面形成复合乳化膜, 增加了磷脂膜的强度, 比单纯磷脂乳化膜更具亲水性和较强的机械强度, 使得乳滴相互之间碰撞时更加稳定, 有利于乳滴的稳固性, 减少粒子之间的聚结作用。

d. Zeta电位是微粒表面荷电性质与荷电大小的标志, 为了得到稳定的微粒液体体系, zeta电位一般控制在-20~45 mV内<sup>[11-12]</sup>。具有挥发性的降香油、苏合香油被乳化后, 有部分挥发性成分可能分散在乳滴的界面, 此种分布可能改变乳化剂豆磷脂分子的排列或乳滴界面膜的稳固性。油酸钠是一种阴离子表面活性剂, 它可以吸附和镶嵌在已形成的乳滴的界面上, 既增加两种挥发油的溶解度, 稳定了油相的挥发性组分, 也增加微粒之间的双电层厚度, 使得粒子间的排斥力增大, 阻止乳滴的絮凝与聚集, 使乳剂的微粒带有负电荷, 乳剂更加稳定<sup>[13]</sup>。

e. 为掩盖复方苏合香油口服乳剂的不良气味, 在制备过程使用甜菊苷作为甜味剂<sup>[14]</sup>。甜菊苷为植物甜菊中提取的多种苷的混合物, 比较安全。挥发油遇热易挥发, 不能采用高温的方式灭菌, 为防止乳剂的酸败, 需要加入防腐剂。由于防腐剂尼泊金类与Tween类发生反应生成络合物后会降低尼泊金类的抑菌能力, 最终选用防发酵能力强的苯甲酸钠作为防腐剂<sup>[14]</sup>。

f. 与传统剂型相比, 复方苏合香口服乳剂, 其主药是油性药物, 制成乳剂能确保剂量准确, 且口服方便, 并可以掩盖药物的不良气味。

### 4 结论

采用高压均质技术成功制备了复方苏合香油口服乳剂。考察其处方因素及制备工艺, 确定了乳化剂泊洛沙姆188、豆磷脂、油酸钠的用量, 均质次数及压力。制备的乳剂粒径分布在200 nm左右, zeta电位为-15.49~20.15 mV, 外观均匀细腻, 无肉眼看见的油滴, 室温放置9个月乳剂稳定。高压均质法可用于复方苏合香油乳剂的制备。

#### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 131-184.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 第3册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 747-749.

- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草：第4册[M]. 上海：上海科学技术出版社，1998：436-439.
- [4] 韩继红. 抗癌药物 FT-207 脂肪乳剂物理性质研究[J]. 沈阳药学院学报，1991，8(1)：14-15.
- [5] 韩静，唐星，巴德纯. 降香挥发油的理化性质研究[J]. 中医药学刊，2004，22(7)：61-63.
- [6] 罗光明，龚千峰，刘贤旺. 苏合香研究进展[J]. 江西中医药学报，1997，1(9)：20-22.
- [7] 訾慧，沙明. 中药降香研究进展[J]. 辽宁中医药学院学报，2003，5(2)：193-194.
- [8] 王思玲. 激光散射法分析异丙酚纳米乳剂的粒径大小与分布[J]. 沈阳药科大学学报，2003，20(5)：336-338.
- [9] JUMAA M, MULLER B W. The effect of oil components and homogenization conditions on the physicochemical properties and stability of parenteral fat emulsions [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1998, 163(2): 81-89.
- [10] 马玲. 杏仁油乳剂制备工艺的研究[J]. 中草药，1996，27(5)：278-279.
- [11] MUCHTAR S. Stability assessment of a fat emulsion prepared with an original mixture of purified phospholipids [J]. Stp Pharma Sciences, 1991, 2(1): 130-136.
- [12] YAMAGUCHI T. Physicochemical characterization of parenteral lipid emulsion: Detection of hamaker constants and activation energy of coalescence[J]. Pharmaceutidal Research, 1995, 12(3): 342-347.
- [13] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：53-54.
- [14] 张万国，潘永平，郑小梅. 沙棘油乳剂的制备[J]. 中国医院药学杂志，2001，21(11)：201-203.

## Preparation and stability investigation of compound Suhexiang oil emulsion for oral administration

LU Li-na, TANG Xing, LI Hui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objectives** To prepare the compound Suhexiang oil (traditional Chinese medicine) emulsion for oral administration by high pressure homogenization technology, and investigate its stability. It was expected to develop Chinese herb medicine to treat cordiocerebral vascular diseases. **Methods** Compound Suhexiang oil emulsion was prepared by high pressure homogenization technology. Taking the appearance, particle size and zeta potential as the index, the formulation and process parameters were optimized. **Results** The appearance of the emulsion was milky white, the particle size was about 200 nm, and the zeta potential was in the range of -15.49 mV to -20.15 mV. After stored at room temperature for 9 months, no significant change in particle size, zeta-potential and appearance of the emulsion was observed. **Conclusions** High pressure homogenization technology can be used to prepare compound Suhexiang oil emulsion for oral administration, and the emulsion was stable in 9 months at room temperature.

**Key words** : pharmaceutics; emulsion; high pressure homogenization; Suhexiang oil; jiangxiang oil

(责任编辑 高明)