

• 药剂 •

猫爪草纳米乳喷喉剂的制备及质量评价

曾春姣¹, 陈玲珑^{2*}, 李跃辉³ (1. 湘潭医卫职业技术学院, 湘潭 411000; 2. 湖南省中医药研究院附属医院, 长沙 410006; 3. 湖南省中医药研究院, 长沙 410006)

摘要:目的 研究猫爪草纳米乳喷喉剂的处方与制备工艺, 并对其质量进行评价。方法 通过绘制纳米乳的伪三元相图筛选制备猫爪草纳米乳喷喉剂所需的油相、乳化剂及助乳化剂, 确定最佳处方, 并考察其外观、形态、粒径及稳定性。结果 根据载药量和空白乳的伪三元相图实验结果最终确定猫爪草纳米乳的最优处方为蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40)-丙三醇-肉豆蔻酸异丙酯(IPM)-水(21.72 : 7.24 : 10.01 : 61.02)。所制得的猫爪草纳米乳喷喉剂为澄清的透明液体, 离心后稳定不分层, 平均粒径为 84 ± 3.12 nm, 载药量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结论 猫爪草纳米乳喷喉剂制备工艺经验证稳定、简便、易行、预测性好, 可为猫爪草纳米乳喷喉剂的进一步研发奠定基础。

关键词:猫爪草纳米乳喷喉剂; 伪三元相图; 紫外-可见分光光度法

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2020.04.015

中图分类号:R943 文献标志码:A 文章编号:1004-2407(2020)04-0544-06

Preparation and quality evaluation of Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray

ZENG Chunjiao¹, CHEN Linglong^{2*}, LI Yuehui³ (1. Xiangtan Medicine & Health Vocational College, Xiangtan 411000, China; 2. Hu'nan Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Changsha 410006, China; 3. Hu'nan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

Abstract: Objective To study the prescription and preparation process of Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray, and to evaluate its quality. **Methods** The emulsifier, co-emulsifier and oil phase were screened and the Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray was prepared by using pseudo-ternary diagram method. Then the optimal prescription was determined and its appearance, morphology, particle size and stability were examined. **Results** According to the results of pseudo-ternary phase diagram test of drug loading and blank milk, the optimal prescription of the Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray was determined as castor oil polyoxyethylene ether (EL-40)-glycerol-isopropyl myristate (IPM) -water (21.72 : 7.24 : 10.01 : 61.02). The preparation was a clear and stable transparent liquid, and non-layered after centrifugation with an average particle size of 84 ± 3.12 nm and a drug loading of $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. **Conclusion** The preparation process is stable, simple and easy to be predicted, and has a good predictability. The study lays a foundation for the further development of the Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray.

Key words: Radix *Ranunculi ternati* Nano Emulsion Spray; pseudo-ternary phase diagram; ultraviolet and visible spectrophotometry (UV)

猫爪草(Radix *Ranunculi ternati*)为毛茛科植物小毛茛的干燥块根,性温,味甘、辛,入肝、肺经,具有清热解毒、消肿散结和止咳祛痰等功效^[1-2]。猫爪草属于国家重点发展的三类药材之一^[3],临床主治肺结核、淋巴结结核、咽喉炎、肿瘤和疟疾等症^[4-6]。现代研究表明,猫爪草主要含有黄酮类、苷类、挥发油和有机酸等^[7],其中黄酮类成分含量丰富,具有镇咳、祛痰和消炎等作用^[8]。据报道,猫爪草的水煎剂、生药粉末及醇提液均具有抗菌效果,且醇提物效果最佳^[9]。

目前,临床上常用的猫爪草制剂主要以颗粒剂和水煎剂为主,由于咽喉黏膜穿透性较高且酶相对较少,但药物滞留时间短,为了延长猫爪草在咽喉黏膜

的滞留时间,提高其生物利用度,现将其开发成使用便利且效果佳的纳米乳喷喉剂来弥补其内服制剂的缺陷^[10],对治疗慢性咽炎十分有益。纳米乳又称微乳,是由水、油、乳化剂和助乳化剂等自发形成粒径为1~100 nm的热力学稳定、各向同性、透明或半透明的均相分散体系,由于其便于制备、作为药物载体具有缓释和靶向作用,从而备受关注^[11-12]。伪三元相图法是目前国内外研究纳米乳的主要手段之一^[13],其主要目的是研究制备相图时纳米乳相及其他状态的分布区域情况,并考察不同组分配比时的性状变化。该方法可通过纳米乳相面积的大小来判定纳米乳体系的相对稳定程度,并通过选择纳米乳区域中含乳化剂较少的点来确定制备纳米乳的各组分的比例^[14]。伪三元相图法通常将乳化剂和助乳化剂按照一定比例配好作为一种组分,另外2种则为油相和水相,按

基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(编号:17C1568);湘潭市科技局指导计划项目(编号:ZJ20171026)

作者简介:曾春姣,女,副教授

***通信作者:**陈玲珑,女,主管药师

照不同比例改变乳化剂和油相的比例,配制不同混合液,再向混合液中加入蒸馏水,边加边搅拌,滴加过程中体系会由稀变稠,继续滴加,当体系再次变稀时,即形成了稳定透明的纳米乳。因该项目在早期阶段已成功通过正交实验法优选了猫爪草的最佳醇提工艺,故本文以油相、乳化剂和水相作为考察因素,绘制伪三元相图,以纳米乳形成区域的大小为指标,初步筛选出猫爪草纳米乳喷喉剂的最佳处方,并对其进行质量评价,以期为该制剂的进一步研究提供理论依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器 YP5102 型电子天平(上海光正医疗有限公司);78HW-1 型恒温磁力搅拌器(杭州仪表电机厂);DK-98-II 型恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司);SKP02.420 型电热恒温培养箱(黄石恒丰医疗器械有限公司);BCD-208K 型冰箱(青岛海尔股份有限公司);JEM-1230 型电子显微镜(日本电子公司);TGL-16B 型台式高速离心机(湖南星科科学仪器有限公司);UV-2450 型紫外分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司);AL204 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 试药 猫爪草药材(批号 18053002),昌都振兴中药饮片实业有限公司;猫爪草提取物(批号 20181126),猫爪草纳米乳(批号 20181201),均为实验室自制;芦丁对照品(批号 100080-201409),中国食品药品检定研究院;聚氧乙烯醚氢化蓖麻油(RH40,批号 20170613)、山梨醇酐油酸酯-80(Span-80,批号 20170911)、聚山梨酯-80(Tween-80,批号 20170809)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM,批号 20170718)、油酸乙酯(批号 20170820)、蓖麻油聚氧乙烯醚(EL-40,批号 20170824)、液体石蜡(批号 20170911)和卵磷脂(批号 20170628),均购自武汉远成共创科技有限公司;丙三醇(批号 000120170104)、丙二醇和 1,3-丁二醇,均购自中国医药集团上海化学试剂公司。

2 方法与结果

2.1 猫爪草纳米乳的制备工艺研究

2.1.1 猫爪草提取物的制备 以总黄酮提取量和浸膏得率的综合评分为评价指标,在单因素实验的基础上,采用 $L_9(3^4)$ 正交实验考察猫爪草醇提工艺中溶剂的体积分数、提取时间和提取温度对提取工艺的影响。结果最佳提取工艺为:提取溶剂为体积分数为 75% 的乙醇,提取温度为 60℃,第 1 次 8 倍量提取 1.5 h,第 2 次 7 倍量提取 1 h,合并 2 次提取液,过滤,在温度为 60~70℃ 和真空度为 -0.08 MPa 的条件下减压浓缩干燥得猫爪草提取物。

2.1.2 猫爪草提取物在各辅料中的溶解度比较 考

察猫爪草提取物在不同的油相(IPM、油酸乙酯、液体石蜡和卵磷脂)、乳化剂(Tween-80、RH40、EL-40 和 Span-80)和助乳化剂(正丁醇、丙三醇、1,2-丙二醇和无水乙醇)中的溶解度。在室温下,将足量的猫爪草提取物分别加入含有 2 mL 上述 12 种溶媒的试管中,密封,将密封的试管置于涡旋混合器上涡旋 20 min,使提取物充分溶解,将混合物以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,吸取上清液 1 mL,用甲醇稀释至 50 mL,吸取上述溶液 3 mL,置于 25 mL 量瓶中,加水至 6 mL,加入 $50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ NaNO_2 溶液 1 mL,摇匀,静置 6 min,加 NaOH 溶液 10 mL,再加水定容至刻度,摇匀,静置 15 min。分别取上述 12 种溶媒各 1 mL,同法制备参比溶液,按照紫外-可见分光光度法(《中国药典》2015 年版四部通则 0401),在 500 nm 波长处测定吸光度值 A,计算总黄酮含量。结果见表 1。

表 1 猫爪草提取物在不同溶媒中的溶解度
Tab.1 Solubility of Radix Ranunculi ternati extract in different solvents

溶媒	溶解度 /mg·mL ⁻¹	溶媒	溶解度 /mg·mL ⁻¹
Span-80	0.33	油酸乙酯	0.22
RH40	0.38	液体石蜡	0.03
EL-40	0.42	无水乙醇	0.13
Tween-80	0.41	1,2-丙二醇	0.08
卵磷脂	0.21	丙三醇	0.15
IPM	0.26	正丁醇	0.04

由表 1 可知,猫爪草提取物在乳化剂(EL-40、Tween-80 和 RH40)、油相(IPM、油酸乙酯和卵磷脂)和助乳化剂(丙三醇和无水乙醇)中的溶解度较高,而在助乳化剂中,猫爪草提取物在丙三醇中的溶解度最大且不良反应少,故初步确定乳化剂筛选种类为 EL-40、Tween-80 和 RH40,油相筛选种类为 IPM、油酸乙酯和卵磷脂,助乳化剂为丙三醇。

2.2 纳米乳的伪三元相图的研究

2.2.1 油相的选择 本实验考察的纳米乳是 O/W 型,因此只考察纳米乳的 O/W 区域。由猫爪草提取物在各辅料溶解度实验研究中筛选出丙三醇为本品纳米乳处方中的助乳化剂,固定乳化剂为 EL-40,与丙三醇按照 3:1 的质量比(K_m)混合作为混合乳化剂,分别以卵磷脂、油酸乙酯和 IPM 作为油相,混合乳化剂与油相分别按照 1:9,2:8,3:7,4:6,5:5,6:4,7:3,8:2 和 9:1 的比例混合,在磁力器的搅拌下,用有刻度的滴管缓慢加水滴定,当溶液由澄清变为浑浊再由浑浊变为澄清时,记录加水量。用 Ori-

gin 8.0 软件绘制纳米乳的伪三元相图,结果见图 1I。

由图 1 I 可知,当固定乳化剂为 EL-40, K_m 为 3 : 1 时,以卵磷脂、油酸乙酯和 IPM 为油相作伪三元相图,由于 IPM 的伪三元相图中的面积最大,故选择 IPM 作为本处方中纳米乳的油相。

2.2.2 乳化剂的选择 固定 IPM 为油相,以 EL-40、Tween-80 和 RH40 为乳化剂,分别与丙三醇按照 3 : 1 (K_m) 混合作为混合乳化剂,与油相按照 1 : 9, 2 : 8, 3 : 7, 4 : 6, 5 : 5, 6 : 4, 7 : 3, 8 : 2 和 9 : 1 的比例分别混合,在磁力搅拌器搅拌下,用有刻度的滴管缓慢加水滴定,当溶液由澄清变为浑浊再由浑浊变为澄清时,记录加水量。用 Origin 8.0 软件绘制微乳的伪三元相图,结果见图 1 II。

由图 1 II 可知,当固定油相为 IPM, K_m 为 3 : 1 时,以 Tween-80、RH40 和 EL-40 为乳化剂作伪三元

相图时,以 EL-40 为乳化剂的伪三元相图中的面积最大,故选择 EL-40 作为本处方中纳米乳的乳化剂。

2.2.3 K_m 的选择 固定 IPM 为油相,以 EL-40 作为乳化剂与丙三醇分别按照 2 : 1, 3 : 1 和 4 : 1 的比例混合得到混合乳化剂,与 IPM 按照 1 : 9, 2 : 8, 3 : 7, 4 : 6, 5 : 5, 6 : 4, 7 : 3, 8 : 2 和 9 : 1 的比例分别混合,在磁力搅拌器搅拌下,用有刻度的滴管缓慢加水滴定,当溶液由澄清变为浑浊再由浑浊变为澄清时,记录加水量,用 Origin 8.0 软件绘制纳米乳的伪三元相图,见图 1 III。

由图 1 III 可知,当固定油相为 IPM,以 EL-40 作为乳化剂时,筛选 K_m 为 2 : 1, 3 : 1 和 4 : 1 时的伪三元相图,其中 K_m 为 3 : 1 时伪三元相图中的面积最大,故选择 K_m 为 3 : 1,即乳化剂与助乳化剂的比例为 3 : 1 为本处方中纳米乳的混合乳化剂。

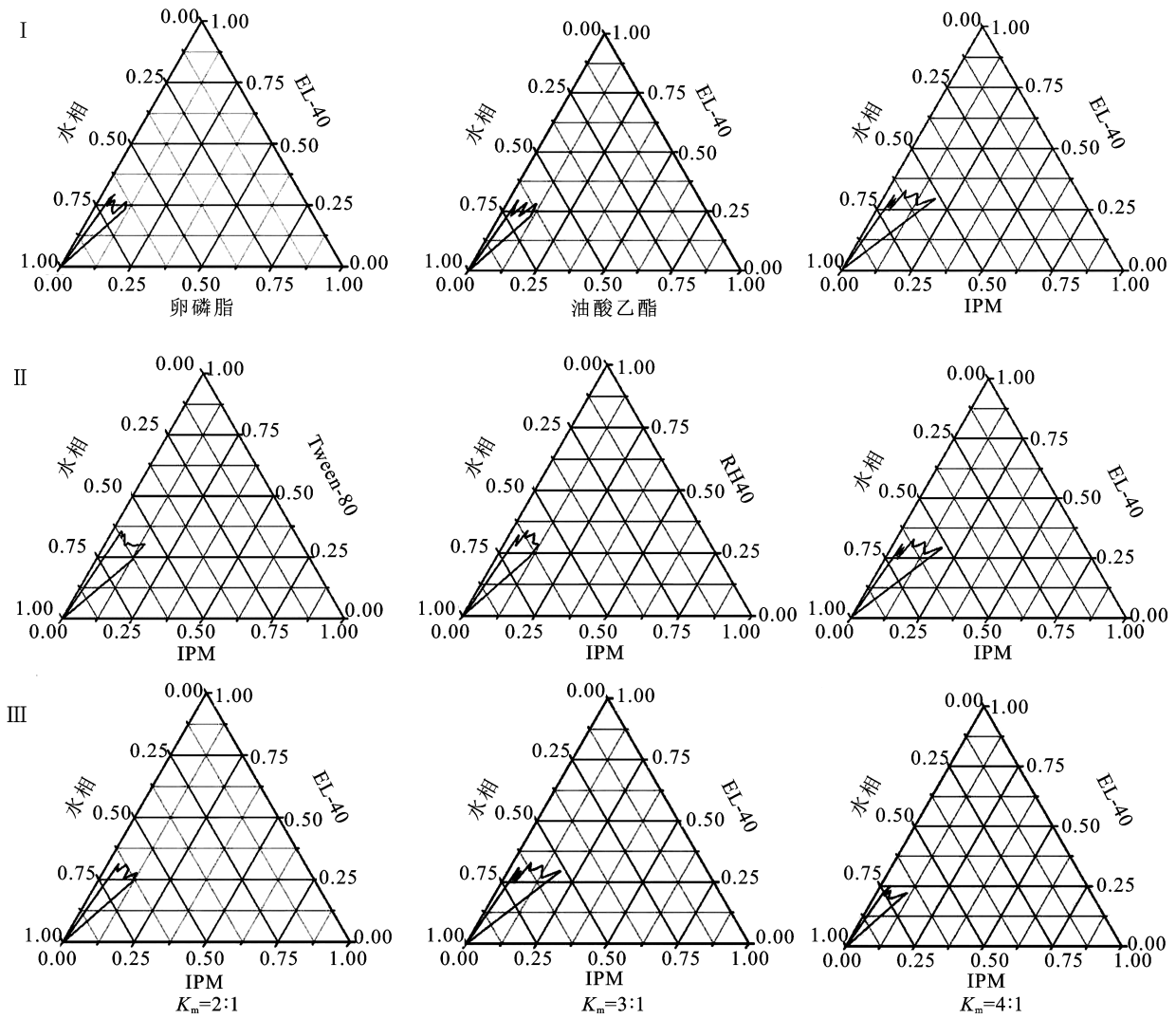


图 1 伪三元相图
I. 油相; II. 乳化剂; III. K_m 。
Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams
I. oil phases; II. emulsifiers; III. K_m .

综上可知,当 K_m 为3:1、油相与混合乳化剂的比例为1:9,1:8,1:7,1:6,1:5,1:4和1:3时能形成稳定的纳米乳,在该伪三元相图的自乳化区域中,越靠近中心,表明该比例下所形成的纳米乳性质越稳定。根据伪三元相图确定 EL-40 和丙三醇比例为3:1,油相大概占处方量的10%。

2.3 猫爪草纳米乳处方的确定及制备

2.3.1 载药量对猫爪草纳米乳的影响 根据上述处方称取各赋形剂,置于锥形瓶中,水浴加热至37℃并

表2 载药量对猫爪草纳米乳的影响

Tab.2 Effect of drug loading on nano-milk of Radix Ranunculi ternati

项目	猫爪草提取物加入量/g					
	0	0.25	0.50	1.00	1.25	1.50
载药量/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	0	5	10	20	25	30
EL-40 加入量/g	10.88	10.79	10.92	10.72	10.65	10.89
丙三醇加入量/g	3.66	3.62	3.59	3.52	3.64	3.68
IPM 加入量/g	5.05	5.01	4.98	5.10	5.02	5.08
加水至/mL	50	50	50	50	50	50
物理外观	澄清、透明	淡黄色澄清、透明	黄色澄清、透明	棕黄色澄清、透明	棕黄色澄清、透明	棕色浑浊
离心稳定性	澄清、透明	澄清、透明	澄清、透明	澄清、透明	浑浊、无沉淀	浑浊、有沉淀

由表2可知,空白纳米乳及载药量为5,10和20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的猫爪草纳米乳外观均澄清、透明,且离心后无沉淀析出。载药量为25 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的猫爪草纳米乳浑浊,离心后无药物析出。载药量为30 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的猫爪草纳米乳浑浊,离心后有沉淀析出。研究表明,猫爪草提取物加入量对纳米乳的稳定性有显著影响,优选的猫爪草纳米乳载药量为20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

根据载药量和纳米乳的伪三元相图实验结果最终确定,猫爪草纳米乳最优处方为 EL-40-丙三醇-IPM-水(21.72:7.24:10.01:61.02),载药量为20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3.2 猫爪草纳米乳喷喉剂的制备 按照比例称取一定量的猫爪草提取物、乳化剂、助乳化剂和油相混匀,在磁力搅拌器搅拌下,缓慢滴入处方量蒸馏水,即得澄清、透明的猫爪草纳米乳,装入冷喷壶,即得猫爪草纳米乳喷喉剂。

2.4 猫爪草纳米乳的理化性质

2.4.1 性状和类型 猫爪草纳米乳的外观呈棕黄色、透明、具有一定的流动性。涂于皮肤如水、有清凉感,皮肤润滑有光泽,手触有一定的黏度。采用染色法,发现水溶性染料亚甲基兰在猫爪草纳米乳中的扩散速度明显快于在油溶性染料苏丹Ⅲ中,可以判定猫爪草纳米乳是 O/W 型纳米乳。

2.4.2 粒径的测定 取 2.3.2 项下制备的猫爪草纳

在磁力搅拌器搅拌下充分混合,再分别加入猫爪草提取物0.25,0.50,1.00,1.25和1.50g,在恒温水浴下用磁力搅拌器搅拌12h。取适量猫爪草提取物与赋形剂混合物,在磁力搅拌器搅拌下缓慢滴加等温纯水50mL。以所形成的猫爪草纳米乳的物理外观和离心稳定性(以5000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10min)以及是否有药物结晶析出作为观察指标,考察猫爪草纳米乳载药量为0,5,10,20,25和30 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时对该处方的影响,结果见表2。

米乳5mL,使用激光粒度分析仪测定其粒径。以聚苯乙烯球形小珠士作为外标、光散射测定角度为90°进行测定。将适量猫爪草纳米乳加入样品池中,用水稀释至计数速率在一定范围内,按照要求对样品进行测定,获取光强度粒径分布图,获得光强度粒径的统计学分布表,结果平均粒径为 $84 \pm 3.12 \text{ nm}$,多分散性指数(PDI)为0.106。见图2。

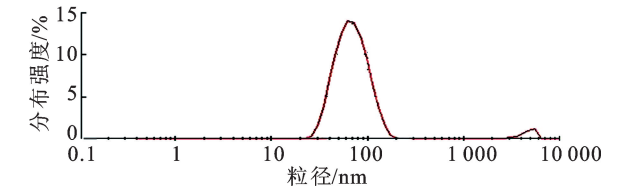


图2 猫爪草纳米乳粒径分布
Fig.2 The particle size distribution nano-milk of Radix Ranunculi ternati

2.4.3 稳定性研究 采用恒温加速实验考察,将猫爪草纳米乳保持在一5,25,45和65℃条件下(相对湿度为75%),分别于5和10d后取样观察其外观;另取猫爪草纳米乳置于离心管中,以10000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心25min,考察其外观,结果显示,猫爪草纳米乳在不同的环境中均能得到澄清、透明的液体,表明其稳定性良好。

2.5 总黄酮的含量测定与方法学考察 猫爪草总黄酮类成分具有镇咳、祛痰和消炎作用,故拟采用紫外-可见分光光度法,以芦丁为对照,对其总黄酮含量进

行测定,并进行方法学研究。

2.5.1 对照品溶液的制备 精密称取芦丁对照品 50 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇适量,在水浴上微热使溶解,冷却,再加甲醇定容至刻度,摇匀。精密量取上述溶液 10 mL,置于 100 mL 量瓶中,加水定容至刻度,摇匀,即得质量浓度为 $0.2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的芦丁对照品溶液。

2.5.2 供试品溶液的制备 精密称取 2.3.2 项下制备的猫爪草纳米乳 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL,超声处理(功率 300 W,频率 40 kHz)1 h,取出,静置冷却,加甲醇定容至刻度,摇匀,经微孔滤膜滤过,即得。

2.5.3 线性关系考察 精密量取 2.5.1 项下制备的对照品溶液 1,2,3,4,5 和 6 mL,分别置于 25 mL 量瓶中并加水至 6 mL,加 $50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚硝酸钠溶液 1 mL,摇匀,静置 6 min,加 $100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 硝酸铝溶液 1 mL,摇匀,静置 6 min,再加氢氧化钠溶液 10 mL,加水定容至刻度,摇匀,静置 15 min。以同法制备参比溶液,按照《中国药典》2015 年版四部通则 0401 项下紫外-可见分光光度法,在 500 nm 波长处测定吸光度值 A,以吸光度值为纵坐标(y)、芦丁质量浓度为横坐标(x),绘制标准曲线,回归方程为 $y=0.004x+0.0088$, $r=0.9996$ 。结果表明,芦丁在 $0.22\sim1.32\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

2.5.4 精密度实验 取猫爪草纳米乳(批号 20181201)1 mL,按照 2.5.2 项下方法制备供试品溶液,按照 2.5.3 项下自“加水至 6 mL”起,在 500 nm 波长处测定吸光度值 A,从标准曲线上读取供试品溶液中总黄酮的含量,计算得 RSD 值为 0.66%,表明该仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性实验 精密吸取 2.5.2 项下制备的供试品溶液 5 mL,置于 25 mL 试管中,按照 2.5.3 项下自“加水至 6 mL”起,在 500 nm 波长处测定吸光度值 A,作为 0 h 的测定数据,再分别于 0.5,1,2,4,8 和 12 h 测定其吸光度值 A,结果表明,在 0.5~12 h 内供试品溶液的吸光度值变化不大,计算其 RSD 值为 0.71%,表明 12 h 内供试品溶液的稳定性良好。

2.5.6 重复性实验 精密吸取同一批猫爪草纳米乳(批号 20181201)1 mL,共 6 份,按照 2.5.2 项下方法制备供试品溶液,精密吸取 5 mL,置于 25 mL 试管中,按照 2.5.3 项下自“加水至 6 mL”起,在 500 nm 波长处测定吸光度值 A,计算总黄酮含量,RSD 值为 0.91%,表明实验重复性良好。

2.5.7 回收率实验 取已知含量的猫爪草药材样品 0.50 g,6 份,置于 25 mL 量瓶中,加入 2.5.1 项下制

备的芦丁对照品溶液适量,按照 2.5.2 项下方法制备供试品溶液,测定实际含量,计算回收率和 RSD 值,见表 3。由表 3 可知,6 份样品的平均回收率为 97.84%,RSD 值为 1.85%,表明该方法回收率良好。

表 3 回收率实验结果

Tab. 3 Results of recovery tests (n=6)

取样量 /g	样品中 芦丁量 / μg	加入 芦丁量 / μg	实测 芦丁量 / μg	回收 率 /%	平均 回收率 /%	RSD /%
0.500 1	31.01	30.76	60.28	97.58	97.84	1.85
0.498 6	30.91	29.69	61.22	101.02		
0.501 2	31.07	30.99	60.15	96.92		
0.501 6	31.10	31.45	59.76	95.54		
0.500 4	31.02	30.69	60.38	97.85		
0.502 1	31.13	30.52	60.50	98.13		

3 讨论

近年来,随着中药喷雾剂的制备工艺日趋成熟,不断显示出西药喷雾剂和中药其他剂型所不及的优越性,其在临床应用中发挥越来越重要的作用。然而,中药喷雾剂在其研制和临床应用中仍存在许多问题^[15],如单次用药量有限;某些药物因生物利用度低,导致给药剂量较大;吸收剂量不精准;药物在吸收部位滞留时间短等。因此,将药物控制在纳米粒大小,使其在黏膜内形成药物贮库,不仅提高了药物在靶区的浓度,同时延长了药物的作用时间,更好的满足了临床治疗需求^[16]。纳米乳制剂作为一种新型制剂,具有许多其他制剂无可比拟的优点:①属热力学稳定系统,经离心或热压灭菌也不能使之分层;②工艺制作过程简单,不需要特殊设备,可自发形成;③可提高药物生物利用度;④具有缓释和靶向作用^[17]。药物包封在纳米乳的油相或水相内,可防止其挥发性成分散失,防止药物氧化聚合,使得靶区药物的浓度变高,作用更持久,疗效更好。

慢性咽炎为咽部黏膜、黏膜下及淋巴组织的弥漫性炎症,为上呼吸道慢性炎症的一部分^[18]。该病多见于成年人,症状顽固,病程长,不易治愈^[19]。中医治疗慢性咽炎毒性和不良反应小,善于从多途径入手治疗,治愈率较好,且病情不易复发,具有独到的优势^[20]。现阶段看来,治疗慢性咽炎的中药单方或复方内服制剂均已取得了较好的成果,而治疗此类疾病效优的外用制剂仍较缺乏。本文研发出使用方便、安全、有效的猫爪草纳米乳喷喉剂,促进猫爪草药材的开发利用,在一定程度上弥补内服制剂的不足。本文根据载药量和纳米乳的伪三元相图实验结果,最终确

定猫爪草纳米乳的最优处方为 EL-40-丙三醇-IPM-水(21.72 : 7.24 : 10.01 : 61.02),所制得的猫爪草纳米乳喷喉剂为澄清、透明液体,离心后稳定不分层,平均粒径为 $84\pm3.12\text{ nm}$,载药量为 $20\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。经方法学验证表明,所选猫爪草纳米乳喷喉剂制备工艺经验证稳定、简便易行、预测性好,可为猫爪草纳米乳喷喉剂的进一步研发奠定基础。

参考文献:

[1] 何潇,陈彦旭,李曼,等.猫爪草多糖的抗肝损伤活性研究[J].国际药学研究杂志,2018,45(5):360-366.

[2] 林赞蒙,王培源,刘铮,等.耳鼻咽喉科常用岭南中草药研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(10):134-137.

[3] 周勇,程芳.猫爪草对肺结核患者外周血淋巴细胞颗粒裂解肽表达及其T淋巴细胞杀菌能力的影响[J].中国药理学杂志,2017,52(18):1629-1632.

[4] 蓝剑,张胜男,曾显声,等.猫爪草水煎剂联合标准抗结核方案治疗颈淋巴结核疗效观察[J].海南医学,2018,29(21):2993-2996.

[5] 胡春生,尹进,陈炜林,等.猫爪草对慢性咽炎人群的影响研究[J].实用预防医学,2014,21(12):1502-1505.

[6] Niu Lidan, Zhou Yingfeng, Sun Bing, et al. Inhibitory effect of saponins and polysaccharides from *Radix Ranunculi ternati* on human gastric cancer BGC823 cells [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(3): 561-566.

[7] 刘红云,扶胜兰,乔新荣,等.猫爪草非药用部位抗氧化活性及成分研究[J].安徽农学通报,2019,25(2/3):12-14,75.

[8] 熊英,茆美燕,章常华,等.猫爪草中的脂肪酸类化合物[J].热带亚热带植物学报,2016,24(3):348-351.

[9] 胡春晖,邱祥建,袁庆,等.正交试验优选猫爪草中小毛

苋内酯的提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):17-19.

[10] Dong Hoon Oh, Prabagar Balakrishnan, Yu-Kyoung Oh, et al. Effect of process parameters on nanoemulsion droplet size and distribution in SPG membrane emulsification[J]. Int J Pharm, 2011, 404(1/2):191-197.

[11] 刘晓庆,郑春丽,张雅捷,等.达比加群酯磷脂复合纳乳的制备及体外评价[J].西北药学杂志,2018,33(4):512-516.

[12] 鞠曹云,张灿.新型纳米靶向给药系统载体材料的设计[J].药学进展,2016,40(4):250-260.

[13] 杨志欣,张蕾,王鑫,等.自乳化药物递送系统研究概述[J].药物评价研究,2019,42(3):563-569.

[14] 王东,曹雅茹,金涌,等.特立氟胺微乳的制备及其体外透皮吸收研究[J].安徽医科大学学报,2018,53(10):1573-1579.

[15] 陈志祥,董慧滋,张琼,等.一种中药气雾剂新型抛射剂替代可行性研究[J].中国民族民间医药,2019,28(2):36-40.

[16] 赵雅文,李娟,田双艳,等.蒙脱石盐酸倍他洛尔固体脂质纳米粒的制备及理化性质考察[J].西北药学杂志,2019,34(1):76-80.

[17] 封静,张林,李兆明,等.自纳米乳载药系统在中药口服制剂中的应用[J].食品与药品,2018,20(1):5-8.

[18] 周琴,李彦华.慢性咽炎的中医外治研究进展[J].新疆中医药,2015,33(6):116-118.

[19] 陈其冰,王燕,李芬,等.慢性咽炎病因和发病机制研究进展[J].听力学及言语疾病杂志,2018,27(2):224-228.

[20] 张蕙,赵莉莉,赵思俊,等.清咽润喉功能中药对大鼠慢性咽炎的治疗作用[J].中国药物与临床,2018,18(8):1295-1296.

(收稿日期:2019-10-17)

阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜的制备与质量评价

沈英,黄雅菲,俞平,陈洁(南京市溧水区人民医院药剂科,南京 211200)

摘要:目的 制备阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜,并评价其质量。方法 利用反溶剂沉淀法制备阿立哌唑纳米混悬剂,以搅拌时间(X_1)、注射速率(X_2)、溶剂用量:反溶剂用量(X_3)和稳定剂用量:药物用量(X_4)作为考察对象,以阿立哌唑纳米混悬剂粒径分布(Y)作为评价指标,通过2-水平全因子析因实验设计评价4种因素对阿立哌唑纳米混悬剂粒径分布的影响,并确定阿立哌唑纳米混悬剂的制备参数;采用溶剂浇铸法制备阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜。评价阿立哌唑纳米混悬剂的微观结构、粒径分布及Zeta电位等理化性质,并考察阿立哌唑纳米混悬剂及阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜的体外药物溶出速率。结果 2-水平全因子析因实验设计方差分析结果显示,注射速率、溶剂用量:反溶剂用量和稳定剂用量:药物用量对阿立哌唑纳米混悬剂的粒径分布具有显著性影响($P<0.05$)。最终确定阿立哌唑纳米混悬剂的制备参数:搅拌时间为15 min,注射速率为 $0.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,溶剂用量和反溶剂用量比为1:10,稳定剂用量和药物用量比为1:5。制备的阿立哌唑纳米混悬剂的平均粒径为 $156.3\pm12.5\text{ nm}$,多分散性指数(PDI)为 0.225 ± 0.015 ,Zeta电位为 $-17.6\pm0.8\text{ mV}$;阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜中药物溶出速率较快。结论 将阿立哌唑制备成纳米混悬剂口溶膜,制备工艺易行,可显著提高药物溶出速率,值得进一步研究。

关键词:阿立哌唑;纳米混悬剂;口溶膜;反溶剂沉淀法;溶出速率

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2020.04.016

中图分类号:R943 文献标志码:A 文章编号:1004-2407(2020)04-0549-05

基金项目:南京药学会-常州四药医院药学会科研基金项目(编号:2018YX018)