

吸收,另取辅料适量同法操作,结果辅料在 223nm 处有吸收,故采用 HPLC 法检测,辅料能与主峰基线分离,不干扰主药检测。

3.2 流动相的选择 在本实验研究中,流动相的 pH 值对色谱分离的影响很大。pH 值升高会延长出峰时间,导致峰形出现拖尾;而 pH 值过低易损伤色谱柱。比较 pH 值为 5、4、3 时的主峰峰形及保留时间,认为流动相的 pH 值为 3 时较好。

3.3 色谱柱的选择 比较 Shimadzu VP-ODS, All-

tech C₁₈, Suppercosil IC-18 等柱,结果发现采用 VP-ODS 柱峰形最好,拖尾因子较小,得到满意的色谱峰。因此选用 Shimadzu 的 VP-ODS 柱。

参考文献:

[1] 王秋华,谢 玮,陆进方. 罗红霉素胶囊溶出度的 HPLC 测定 [J]. 中国医药工业杂志,1998,29(10):450.
[2] 中国药典. 2000 年版. 二部[S].

收稿日期:2003-10-28

丹皮酚复乳的药剂学研究

汪国华, 张文惠, 陈 剑(江西中医学院, 江西 南昌 330006)

摘要 目的:采用二步乳化法制备丹皮酚复乳。方法:对初乳、复乳的处方确定进行了筛选试验,并对复乳进行了质量评定。结果表明:复乳为 W/O/W 型,乳滴粒径集中在 20~30μm 间,丹皮酚包裹率为 81.65%。结论:提高了药物的稳定性,同时为临床提供新的剂型。

关键词 丹皮酚复乳;二步乳化法;电导;包裹率

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)06-0373-02

复乳也称二级乳,是由初乳(一级乳)进一步乳化而成的复合型乳剂(Multiple emulsion)的简称。复乳分为 W/O/W 型和 O/W/O 型二类,可供口服、外用与注射等。复乳的特点是具有二层或多层液体乳膜结构,故可更有效地控制药物的扩散速率,起“药库”作用,达到缓释或控释目的。复乳在体内具有淋巴系统的定向作用,并可成为良好的靶向给药系统。复乳还可避免药物在胃肠道中失活,增加稳定性。文献报道:丹皮酚具有消炎止痒、止痛、抗过敏、抗实验性动物粥样硬化及防治感冒等作用。已知剂型有注射剂、软膏剂、贴剂等。丹皮酚易氧化变色,制成复乳可提高药物稳定性,也为临床提供新的剂型。

1 药品与仪器

丹皮酚(自提);吐温 80、司盘 80、液体石蜡、氯

化钠、甘油、明胶;均为药用规格。双筒显微镜(上海光学仪器厂)、超声波清洗机(北京天鹏新技术有限公司)、DDS-11A 型电导仪(上海雷磁仪器厂)、DS-1 型高速组织捣碎机(上海标本模型厂)

2 实验方法与结果

2.1 初乳处方中乳化剂用量的选择 文献介绍:乳化剂用量对复乳稳定性影响较大。为此对初乳中乳化剂用量进行考察。以 HLB=4.56 的复配司盘 80-吐温 80 为乳化剂 I,按表 1 给定的乳化剂用量制备 6 种无药初乳。制备条件:室温,组织捣碎机搅拌 3min。取上述初乳各 10mL,分别置具塞试管中,比较分层时间,结果见表 1。表 1 表明:当乳化剂占初乳 10% 以上(3~6 号)初乳稳定性均较好,从毒性及成本考虑,采用 2 号处方为宜。

表 1 不同乳化剂用量对初乳稳定性影响

处方号	组 合				初乳分层时间 (d)
	液体石蜡 (mL)	司盘 80-吐温 80 (g)	0.5% 明胶溶液 (mL)	0.1% 氯化钠溶液	
1	32.0	4.0	2.0	38.0	4
2	32.0	6.0	2.0	38.0	12
3	32.0	8.0	2.0	38.0	19(未)*
4	32.0	10.0	2.0	38.0	19(未)*
5	32.0	12.0	2.0	38.0	19(未)*
6	32.0	14.0	2.0	38.0	19(未)*

(未)*:未分层

2.2 复乳处方中乳化剂用量的选择 乳化剂用量对二级乳稳定性同样影响较大,选用司盘 80 - 吐温 80 作复合乳化剂 II。但 HLB 值复配到 10,以初乳:外水相 = 1 : 1,按表 2 加入不同重量的乳化剂 II,制备 6 种无药复乳。制备条件:室温,组织捣碎机搅拌半分钟。取上述复乳各 10mL,同法比较各管分层时间,结果见表 2。表 2 表明 4 ~ 6 号复乳均较稳定,从成本考虑,选用 4 号处方为宜。

表 2 不同乳化剂用量对复乳稳定性影响

处方号	组 分			复乳分层时间 (h)
	初乳 (mL)	司盘 80 - 吐温 80 (g)	0.3% 甘油溶液 (mL)	
1	20	2	80	0.4
2	80	4	80	0.8
3	80	6	80	4
4	80	8	80	7
5	80	10	80	7.5
6	80	12	80	7.8

2.3 1%丹皮酚复乳的制备 处方:W/O 型初乳:丹皮酚 3.43g、液体石蜡 32.0mL、乳化剂 I 8.0g、0.5%明胶溶液 2.0mL、0.1%氯化钠溶液 38.0mL。

W/O/W 型复乳:W/O 初乳 80.0mL、乳化剂 II 8.0g、0.3%甘油溶液 80.0mL。

制法:取丹皮酚置于干燥乳钵中,加司盘研匀,再分次加液体石蜡研溶得油相,另将明胶溶液和氯化钠溶液于烧杯中搅溶得水相。将油相、水相依次倒入组织捣碎机中搅拌 3min 即得稠厚初乳。再加入司盘、吐温与甘油溶液,搅拌半分钟,即得复乳。

2.4 复乳的质量评定

2.4.1 复乳形成的鉴别 取少量初乳加液体石蜡稀释。再加少许油溶性苏丹红粉末,显微镜下观察,外相染红,表明初乳为 W/O 型。另取复乳少量,加少许曙红液稀释,显微镜下观察,外水相染红,表明复乳为 W/O/W 型。

2.4.2 复乳粒径的测定 取复乳用适量曙红溶液稀释,取少许于载玻片上,置双筒显微镜(接目镜中有测微尺),快速测定乳滴粒径,结果见表 3,图 1。

表 3 丹皮酚复乳粒径

粒径范围 (μm)	>50	50~40	40~30	30~20	20~10	<10
个数	7	16	57	124	233	63
比率(%)	1.4	3.2	11.4	24.8	46.6	12.6

2.4.3 复乳中药物包裹率 空白复乳的制备:将丹

皮酚复乳处方中初乳所含的 0.1% 氯化钠溶液用同体积蒸馏水代替,其余成分及操作均不变,即得空白复乳。药物包裹率的测定:将 0.1% 氯化钠溶液,空白复乳,丹皮酚复乳分别在 DDS-11A 型电导仪上用 DJS-1 型铂黑电极测定电导(水浴温度 $50 \pm 1^\circ\text{C}$)然后计算药物包裹率,结果见表 4,丹皮酚包裹率平均为 81.65%。

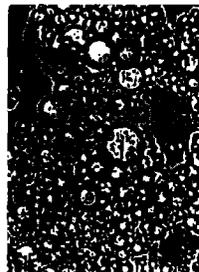


图 1 丹皮酚 W/O/W 复乳 ($\times 200$)

表 4 复乳电导率测定结果

样品	0.1% 氯化钠溶液	空白复乳	丹皮酚复乳
电导(us/cm)	4.82×10^{-3}	0.98×10^{-3}	1.19×10^{-3}
药物包裹率(%)			81.65

2.4.4 复乳稳定性 复乳贮存中,药物包裹率可能下降。这是由于内水相因油膜破裂或透过油膜外溢所致。采用稳定指数法用稳定指数(渗透率)R 可反映复乳稳定性。 $R = (1 - Y_1/Y_0) \times 100\%$,式中 Y_0 、 Y_1 分别为复乳制得时和贮存后的药物包裹率。

丹皮酚复乳制得时的药物包裹率为 81.65%,3 个月后其电导及药物包裹率分别为 1.23×10^{-3} (us/cm),78.16%,由此求得丹皮酚复乳的稳定指数为 4.28%。

3 讨论

3.1 丹皮酚电导极小,无法用电导法直接测定复乳中丹皮酚包裹率。将氯化钠溶于内水相中,溶液可以导电。而 W/O 型初乳导电性很小。直接测定复乳的电导,即主要显示了外水相的电导,它与内水相电导之差即为被包裹药物的导电性,从而计算药物包裹率。

3.2 复乳外水相中加入少量甘油,目的是与内水相渗透压相平衡,以免内水相渗透压较高,油膜因渗透效应而破裂。

3.3 以组织捣碎机制备复乳,第二步乳化时应避免高速或长时间搅拌,否则油膜易破裂,药物包裹率变低。

收稿日期:2003-10-28