

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.024

伪三元相图法优化复方丁香油微乳制备工艺*

罗国平¹, 妙苗², 白杨¹, 陈程¹

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省食品药品监督检验研究院, 陕西 西安 710065)

摘要:目的 应用伪三元相图法优化复方丁香油微乳的处方工艺。方法 以复方丁香油为油相, 蒸馏水为水相, 强力搅拌, 借助伪三元相图, 比较微乳区域大小, 以选择合适的乳化剂和助乳化剂, 并确定其最佳配比。结果 吐温类作乳化剂的效果明显优于司盘类, 且随着吐温类其分子量的增大乳化效果也增强; 助乳化剂宜选用醇类; 按适当配比可制得透明均一的复方丁香油微乳。结论 以吐温-80为乳化剂, 1,2-丙二醇为助乳化剂, 复方丁香油为油相, 按6:2:2的比例制得复方丁香油微乳的性质最好。

关键词: 复方丁香油微乳; 伪三元相图; 乳化剂; 助乳化剂; 制备工艺

中图分类号: R932; TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)07-0087-03

Preparation Technology of Clove Oil Microemulsion Compound by Pseudo-Ternary Phase Diagram

LUO Guoping¹, MIAO Miao², BAI Yang¹, CHEN Cheng¹

(1. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710021; 2. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

Abstract: Objective To optimize the formula composition of clove oil microemulsion compound by pseudo-ternary phase diagram. **Methods** Clove oil compound was used as oil phase and distilled water as water phase; through strong mixing method and with the pseudo-ternary phase diagram, the size of microemulsion area was compared, suitable emulsifier and auxiliary emulsifier were selected, and the proportion was determined. **Results** Tween class as emulsifier was much better than that of the Span class, and with the increase of the molecular weight, the emulsification effect of Tween class also increased. Auxiliary emulsifier should choose alcohols. With appropriate ratio, transparent and uniform clove oil microemulsion compound could be prepared. **Conclusion** With polysorbate 80 as emulsifier, 1,2-propylene glycol as auxiliary emulsifier, clove oil compound as oil phase, the ratio of 6:2:2, the prepared clove oil microemulsion compound has the best properties.

Key words: clove oil microemulsion compound; pseudo-ternary phase diagram; emulsifier; auxiliary emulsifier; preparation technology

复方丁香油是由丁香、砂仁、白胡椒3味中药材混合提取而成,对脾胃虚寒、消化不良有显著疗效。其中丁香有温中降逆、补肾助阳、健胃消胀、促进排气的功效,多用于脾胃虚寒、呃逆呕吐、食少吐泻者;砂仁有化湿开胃、温脾止泻、理气安胎的功效;白胡椒具有温中下气、消痰解毒功效,多用于治疗寒痰食积、呕吐清水、脘腹冷痛、腹泻等症。这3味中药材用于治疗脾胃虚寒的活性成分主要集中在其挥发油中^[1-3]。微乳是由水相、油相、乳化剂和助乳化剂按合适的配比混合而成的分散体系,可提高生物利用度、增强稳定性,且存储方便^[4]。本研究中探讨了复方丁香油微乳的处方中,乳化剂与助乳化剂的选择及其用量,微乳中油相与水相的配比,以及乳化剂与助乳化剂的配比选择,再采用伪三元相图对其形成微乳的工艺条件进行筛选和优化^[5-6]。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

DF-101S型恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司);Allegra 64R Centrifuge型高速冷冻离心机(美国Beckman Coulter公司);SB-5200DT型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);SE602F

型电子天平(奥豪斯仪器有限公司,精度为0.1 mg);ZEN-3600型激光粒度仪(Malvern Zetamaster. UK);SK200型显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司);98-1-13型电加热套(天津市泰斯特仪器有限公司)。

1.2 试药

丁香、砂仁、白胡椒均购自陕西省药材公司;吐温-20、吐温-80、吐温-85、无水乙醇均为分析纯,均购自天津市科密欧化学试剂有限公司;丙三醇(分析纯,天津市风船化学试剂有限公司);1,2-丙二醇(分析纯,天津市天力化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 复方丁香油提取

目前,从中药材中提取挥发油的常用方法有水蒸气蒸馏法、超临界流体萃取法、水酶法、超声提取法等^[7-10],其中水蒸气蒸馏法试验设备简单,制得的挥发油不含有有机溶剂且产率较高,故本研究中采用水蒸气蒸馏法提取复方丁香油。取丁香20 g、砂仁30 g、白胡椒10 g,置1 000 mL圆底烧瓶中,加入药材8倍量的水,浸泡2.5 h,用电加热套加热提取,待其煮沸开始计时,提取8 h,即得。

*基金项目:陕西省2018年自然科学基金基础研究计划[2018JM7089];2016年陕西省教育厅专项科研项目[16JK1650];西安医学院2017年配套基金项目[2017PT06]。

第一作者:罗国平,男,硕士研究生,教授,研究方向为药物新制剂、新剂型和新技术,(电子信箱)36163297@qq.com。

2.2 伪三元相图筛选乳化剂和助乳化剂^[11-12]

乳化剂选择: 本研究中选用吐温类(聚山梨酯类)作乳化剂。称取一定量的乳化剂,置 80 mL 小烧杯中,加入复方丁香油,利用磁力搅拌器,在 1 000 r/min、(20±5)℃ 条件下搅拌,混匀,用胶头滴管滴加蒸馏水,至溶液由澄清变浑浊再变澄清,或由浑浊变澄清,继续搅拌,观察,待溶液澄清不再变化时,记录滴加的水量。绘制伪三元相图,比较形成微乳的区域大小,选择乳化剂。结果见图 1。可见,吐温-80 的水溶性最好;不同乳化剂所形成的微乳区域也不同,其中吐温-80 所形成的微乳区域最大。

助乳化剂选择: 以丙三醇,1,2-丙二醇及无水乙醇作为备选助乳化剂,按“乳化剂选择”项下方法操作。将记录的数据以助乳化剂、油相、水相分别作为 3 个顶点,绘制伪三元相图。结果见图 2。可见,1,2-丙二醇及无水乙醇与油相相容良好,前者作助乳化剂时所形成的微乳区域最大。

2.3 最佳微乳体系 K_m 值的确定

以混合乳化剂(乳化剂与助乳化剂)与油相分别以 9:1,8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,3:7,2:8,1:9 的质量比进行筛选。量取适量乳化剂,置 80 mL 小烧杯中,加入一定量的助乳化剂,利用磁力搅拌器,在 1 000 r/min、(20±5)℃ 条件下搅拌至混合均匀,再按不同质量比加入不同量的复方丁香油,继续搅拌,混合均匀,用胶头滴

管滴加蒸馏水,至溶液由澄清变浑浊再变澄清,或由浑浊变澄清,继续搅拌,观察,待溶液澄清不再变化,记录滴加的水量。试验外观现象见表 1。

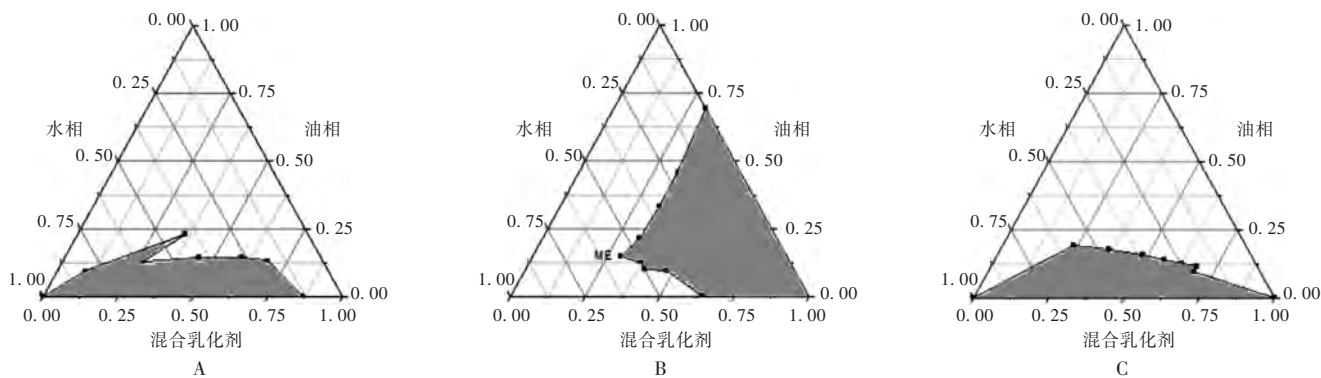
同时,借助伪三元相图(图 3)及粒度分布图(图 4),筛选混合乳化剂与油相的质量比,再固定油相所占比例,变换不同乳化剂与助乳化剂的比例(K_m 值)。可见,当乳化剂:助乳化剂:油相分别为 7:1:2,6:2:2,5:3:2,4:4:2,3:5:2,2:6:2,1:7:2 时,试验外观均呈浅黄色,透明,离心未分层。从外观、稳定性(离心法)和粒度分布等方面进行评价,确定最佳 K_m 值。当混合乳化剂与油相的质量比为 8:2 时制得的微乳最佳。固定油相占比,变换不同的 K_m 值,从外观、稳定性、粒度分布图(图 5)等确定最佳 K_m 值为 6:2。

2.4 微乳结构确定

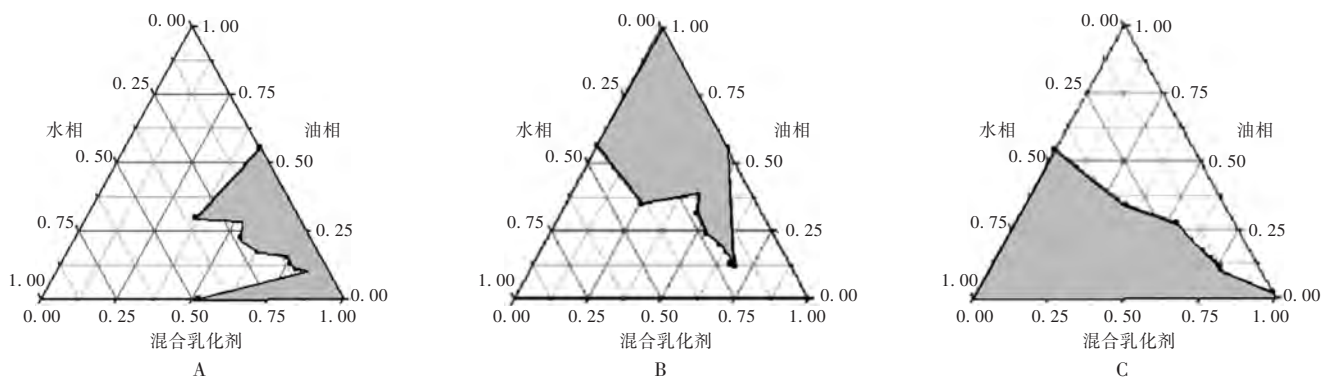
取利用染色法将制得的复方丁香油微乳取几滴,置 2 片载玻片上,分别涂抹油溶性染料苏丹Ⅲ和水溶性染料亚甲蓝,观察两者的扩散速率。从结果可推断,复方丁香油微乳属水包油(O/W)型微乳^[13]。

2.5 复方丁香油微乳制备

量取吐温-80(乳化剂)31.7 mL,置烧杯中,加入 1,2-丙二醇(助乳化剂)11.0 mL,利用磁力搅拌器,在 1 000 r/min、(20±5)℃ 条件下搅拌,混匀,再加入复方



A. 吐温-20 B. 吐温-80 C. 吐温-85
图 1 不同乳化剂绘制的伪三元相图



A. 丙三醇 B. 无水乙醇 C. 1,2-丙二醇
图 2 不同助乳化剂绘制的伪三元相图

表1 混合乳化剂与油相不同质量比产生的试验现象

质量比	试验现象	质量比	试验现象
1:9	呈乳白色,形成乳剂	6:4	放置1d后发现油水分层
2:8	呈乳白色,形成乳剂	7:3	放置3d后发现油水分层
3:7	油水分层	8:2	呈浅黄色,透明状,离心不分层
4:6	油水分层	9:1	呈浅黄色,透明状,离心不分层
5:5	放置1d后发现油水分层		

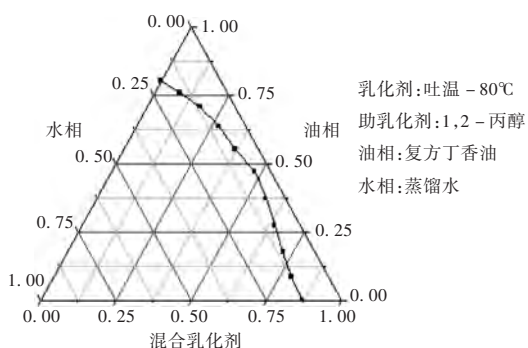


图3 混合乳化剂与油相、水相绘制的伪三元相图

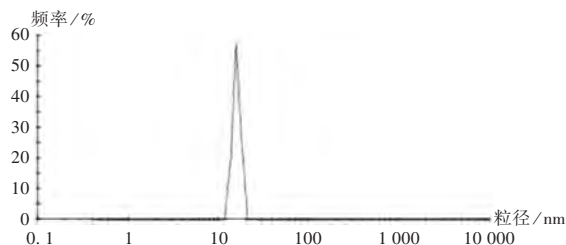


图4 混合乳化剂与油相质量比为8:2时的粒度分布图

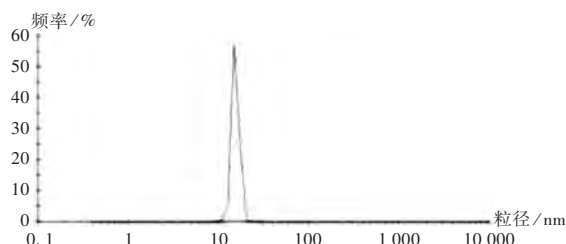


图5 乳化剂、助乳化剂与油相间配比为6:2:2时的粒度分布图

丁香油 11.1 mL,继续搅拌,混匀,用胶头滴管缓慢滴加蒸馏水 46.2 mL,可见澄清透明的复方丁香油微乳形成。

2.6 复方丁香油微乳平均粒径及分布

将制得的复方丁香油微乳采用 Malvern 激光粒度仪检测,测得平均粒径为 18.70 nm,且粒度分布均匀。

3 讨论

本研究中在预试验前对乳化剂与助乳化剂进行了粗筛。吐温类、司盘类、聚乙二醇辛基苯基醚(OP 乳化剂)、60% 卵磷脂作为乳化剂,具有降低界面张力形成界面膜,促使微乳的形成,故作为备选乳化剂进行预试验。司盘属非离子型表面活性剂,具有很好的乳化、分散作用,但亲脂性较强,常用于制备油包水型乳剂;OP 乳化剂对热不稳定,而复方丁香油微乳要求热稳定性良好,故 OP 乳化剂并不合适;60% 卵磷脂因纯度不够,导致异味,乳化效果不佳,故本研究中并未采用;吐温属非离

子型表面活性剂,亲水性强,通常认为其无毒、无刺激性^[14],常用作乳化剂和油类物质的增溶剂,由于本研究中复方丁香油在作为油相的同时,也是本试验的主药,属亲脂性,而 O/W 型微乳可增加亲脂性药物的溶解度。故将乳化剂确定为吐温类。

助乳化剂可以协助乳化剂降低界面张力及电荷斥力,调节乳化剂亲水亲油平衡值(HLB),使其在油-水界面有较大的吸附,增加微乳的柔顺性和流动性,减小微乳颗粒,常选用的助乳化剂多为短链醇、有机氨等,而其中醇类能提高载药量,增大药物的溶解度^[15]。故本研究中选择醇类作为助乳化剂。

当乳化剂与助乳化剂的种类和质量比不同时,构成的微乳性质和特点也会呈现较大差异,这不仅影响微乳的粒径,还影响载药质量和药效的发挥。本研究中采用伪三元相图法优化复方丁香油微乳的处方工艺,方法操作简便,值得推广。

参考文献:

- [1] 尹卫平,赵天增,张占旺,等. 丁香属河南小叶丁香挥发油成分的研究[J]. 中草药,1998(4):225-226.
- [2] 李晓光,叶富强,徐鸿华. 砂仁挥发油中乙酸龙脑酯的药理作用研究[J]. 华西药学杂志,2001,16(5):356-358.
- [3] 杨小艳,毛羽,于吉峰,等. 白胡椒挥发油的提取工艺研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版),2009,35(3):556-558.
- [4] 王传邦,刘亭亭,牟丽秋,等. 新型微乳载药系统的研究进展和应用前景[J]. 中国药业,2016,25(1):5-7.
- [5] 张龙,马卓. 微乳技术在现代中药制剂中的应用[J]. 中国医药导报,2012,9(34):29-35.
- [6] 袁海建,陈彦,贾晓斌,等. 自微乳药物传递系统及其在中药制剂研究中的应用[J]. 中国药房,2008,19(6):456-459.
- [7] 方学智,姚小华,王开良,等. 不同制油方法对油茶籽油品质的影响[J]. 中国油脂,2009,34(1):23-25.
- [8] 耿晶娟,舒奕,陶莎,等. 不同方法提取火麻籽油的品质分析[J]. 中国油脂,2015,40(5):45-49.
- [9] 张玲,付佳,高军刚,等. 香樟籽油的超声波辅助提取工艺研究[J]. 安徽农业科学,2010,38(1):352-353.
- [10] 吴忠,许寅超. 超临界 CO₂ 流体萃取海南砂有效成分的研究[J]. 中药材,2000,23(3):157-158.
- [11] 吴顺芹,李三鸣,赵国斌. 微乳及其在药剂学中的应用[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(5):381-385.
- [12] 陆彬,张正全. 用三角相图法研究药用微乳的形成条件[J]. 药学学报,2001,36(1):58-62.
- [13] 张会丽,李阳杰,李书平. 溴澳索亚微乳理化性质研究[J]. 中国药业,2015,24(24):66-67.
- [14] 张春燕,王慧云. 奥美沙坦酯微乳的制备及其透皮吸收的研究[J]. 中国药业,2010,19(14):26-27.
- [15] 李蔚,王春洪. 自微乳及其在中药制剂中的应用[J]. 中国药业,2012,21(6):94-95.

(收稿日期:2019-09-05)