

# 巫溪独活纳米乳凝胶剂的制备

周在富<sup>1</sup> 王玉霞<sup>2</sup> 马世蓉<sup>3</sup> 陈道洪<sup>4</sup>

(1. 重庆化工职业学院周在富药物制剂工市级技能大师工作室, 重庆市高职院校制药领域关键共性工艺应用技术推广中心, 重庆 401220)

重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060

2. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401220

3. 重庆化工职业学院, 重庆 401220

4. 重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060)

**摘要:**【目的】以巫溪独活为原料, 通过对纳米乳的制备研究和凝胶剂的制备研究, 制备巫溪独活纳米乳凝胶。【方法】通过处方筛选、正交试验等优化方法, 优选纳米乳凝胶制备处方, 获得纳米乳凝胶剂的制备工艺。【结果】通过最优化处方, 获得巫溪独活纳米乳凝胶剂制备工艺, 取巫溪独活挥发油、吐温-80、PEG400、纯化水, 经剪切均质乳化机乳化, 制得巫溪独活纳米乳; 取卡波姆-980, 加甘油润湿后, 加巫溪独活水提取浓缩液, 搅拌, 使提取浓缩液和卡波姆溶液均匀, 静置, 使卡波姆溶胀, 溶胀后用三乙醇胺调节PH至中性, 搅拌得凝胶基质。将巫溪独活纳米乳加入到卡波姆凝胶基质中搅拌均匀, 得巫溪独活纳米乳凝胶。【结论】巫溪独活纳米乳凝胶处方组成合理, 制备工艺简单, 方法可行。

**关键词:** 独活; 纳米乳; 凝胶

独活为伞形科植物重齿毛当归 *Angelica pubescens Maxim. f. biserrata Shan et Yuan* 的干燥根, 独活活性味归经为性辛, 味苦, 在风寒湿痹之证方面具有良好疗效, 对于腰、下肢痹痛疾病疗效较好, 被广泛应用于化妆品、消毒产品、药品中。独活植物资源丰富, 主产于四川、陕西、甘肃等地, 本项目采用巫溪产独活为原料对其进行研究。巫溪独活化学成分复杂, 主要有挥发油和香豆素类成分, 但是独活含有挥发油、香豆素类成分, 挥发油属于脂溶性成分, 溶解性不好, 香豆素类成分与挥发油成分极性差异较大, 将挥发油和香豆素类成分同时应用较为困难, 因此, 开发独活的应用剂型具有重要的意义。纳米乳凝胶是纳米乳在凝胶基质中形成, 即包含纳米乳, 有包含凝胶基质, 即纳米乳加入凝胶基质中形成透明、稳定的网状结构胶体结构。纳米乳凝胶剂具有较好的稳定性, 对保护处方中的药物含量具有很好的作用, 对巫溪独活挥发油具有很好的保护作用, 能增加巫溪独活挥发油的稳定性, 凝胶则通过高黏性, 提高纳米乳的黏度, 增强其黏性和稳定性, 能延长药物应用在皮肤表面的滞留时间, 同时使巫溪独活应用具有现代化应用特点。因此, 本项目立足于巫溪独活挥发油及香豆素的性质及工艺路线, 依托重庆市高职院校制药领域关键工艺应用技术推广中心、周在富药物制剂工市级技能大师工作室, 展开研究, 通过研究制备了巫溪独活纳米乳凝胶剂, 为其应用于化妆品、消毒产品、药品中提供支撑。

## 一、试剂与药材

巫溪独活: 重庆市巫溪县产, 由重庆市巫溪县天元乡人民政府提供; 卡波姆、PEG400, 吐温80, 天津科密欧化学试剂有限公司。

精密电子天平, 型号(Quintix224-1en), 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; 超声波恒温水浴槽, 型号(SBL-30DT), 宁波新艺宁波新艺超声设备有限公司; 加热磁力搅拌器, RH Basic 2, 德国IKA分散机; 顶置式机械搅拌机, RW20, 德国IKA分散机; PH计, PB-10, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; 马尔文激光粒度仪: ZEN3600, 英国马尔文仪器有限公司;

## 二、方法与结果

纳米乳的制备, 通常是通过乳化剂和助乳化剂, 利用乳化剂的亲水亲脂性, 依据药物的性质形成微粒团, 粒径 <500 nm 的为

纳米乳, 纳米乳制备成功的关键在于: 形成纳米乳微粒, 纳米乳微粒形成与处方成分的种类、添加顺序、用量、制备方法以及搅拌速度/剪切力等有关, 因此, 本项目依据纳米乳的制备工艺展开以下研究内容:

### (一) 巫溪独活纳米乳处方筛选

巫溪独活提取工艺采用复式提取工艺, 含有独活挥发油和独活水提取物(香豆素类成分), 为获得稳定性较好的制剂产品, 对独活挥发油进行乳化制备纳米乳。

#### 1. 独活挥发油纳米乳处方用料

(1) 处方原料。处方原料选取①直接提取巫溪独活挥发油;

②巫溪独活挥发油环糊精包合物

(2) 表面活性剂。表面活性剂选择常用的卵磷脂、吐温80、气粉二氧化硅。

(3) 助乳化剂。助乳化剂选择 PEG400、乙醇。

#### 2. 处方筛选试验

分别取上述2种原料、3种表面活性剂、3种助乳化剂进行配伍, 其中 Km=1: 1 (表面活性剂 0.2g 与助乳化剂 0.2g 的质量比); 取巫溪独活挥发油 0.5g, 巫溪独活挥发油环糊精包合物 1.5g, 与上述表面活性剂和助乳化剂进行配伍, 混匀, 加入 50mL 纯化水, 经高剪切均质乳化机乳化, 观察溶液外观及颜色, 是否有丁达尔现象, 判断其相容性及乳化情况。

#### 3. 处方筛选试验结果

通过采用上述原料、表面活性剂、助乳化剂, 进行配伍试验, 观察其浑浊程度、静置分层情况, 确定可以筛选采用独活挥发油、吐温-80、PEG400 作为纳米乳的基本处方, 并进行研究。

### (二) 独活挥发油纳米乳处方确定

通过正交试验, 对纳米乳制备过程中关键工艺参数进行研究, 确定纳米乳处方。

#### 1. 影响因素水平设计

影响纳米乳制备的工艺条件为基本处方用量, 工艺条件等因素, 为确定明确参数, 固定巫溪独活挥发油量、溶液中体积用量、均质乳化机乳化时间 3min, 即巫溪独活挥发油量为 0.3g, 总量 100mL, 设计其他因素水平, 主要包含吐温-80用量、PEG400用量、均质机转速共三个因素, 每个因素取3个水平, 见表1因素水平设计。

表1 因素水平设计表

水平	因素		
	A (吐温-80用量)	B (PEG400用量)	C (均质机转速)
1	0.15	0.10	6000
2	0.20	0.15	8000
3	0.25	0.20	10000

#### 2. 正交试验过程

分别取 0.3g 巫溪独活挥发油, 按 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 表设计, 分别加入

吐温-80、PEG400混匀，加入50mL纯化水，经高剪切均质乳化机乳化3min，分别得巫溪独活纳米乳，观察纳米乳外观色泽性状、

离心稳定性、澄明度，并进行人工评分，填入数据结果表2，并进行方差分析。

表2 巫溪独活纳米乳正交试验结果记录表

序号	A	B	C	评价指标				
				离心稳定性	澄明度	色泽外观	等级和 Ri	Ri2
1	1	1	1	4.5	3.5	6	14.0	196
2	1	2	2	3	4.5	7	14.5	210.25
3	1	3	3	1.5	6.0	6.5	14.0	196
4	2	1	2	6	4.0	0.8	10.8	116.64
5	2	2	3	7.5	4.5	2.5	14.5	210.25
6	2	3	1	9	5.0	1.5	15.5	240.25
7	3	1	3	10.5	11.0	3	24.5	600.25
8	3	2	1	13.5	10.0	4	27.5	756.25
9	3	3	2	12	11.5	4.5	28.0	784

表3 方差结果分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值
A	330.06	2	165.03	97.39
B	14.39	2	7.19	4.25
C	3.56	2	1.78	1.05
D	3.39			

### 3. 正交试验结果分析

结果显示，影响因素影响程度由大到小为 A>B>C，即表面活性剂用量>助乳化剂用量>均质机转速，因素A具有显著影响性，因素B、C无显著性影响。结合以上情况及生产过程中的实际情况，确定纳米乳制备工艺为：吐温-80用量0.25g、PEG400用量0.10g、均质机转速8000rpm。

即最终工艺为：巫溪独活挥发油量为0.3g、吐温-80用量0.25g、PEG400用量0.10g、纯化水50mL，经剪切均质乳化机乳化3min，制得巫溪独活纳米乳。

#### (三) 巫溪独活纳米乳凝胶剂制备

称取卡波姆-980，甘油润湿，润湿后取适量，加巫溪独活水提取浓缩液至100g，搅拌提取浓缩液，混合均匀，静置24h，将卡波姆充分溶胀，溶胀后用体积分数为20%三乙醇胺调节PH至中性，3000rpm，搅拌10min，得凝胶基质。

在已溶胀好的卡波姆凝胶基质中，加入上述制得的巫溪独活纳米乳，继续搅拌搅拌，即得巫溪独活纳米乳凝胶，抽真空，除气泡得巫溪独活纳米乳凝胶产品。

### 三、讨论

纳米乳是一种粒径小非常小的微粒，其粒径小于<500nm的为纳米乳，属于胶体分散体系，根据其微粒组成情况，可以将微粒形成的纳米乳分为水包油(O/W)型、油包水型(W/O)，以及双连续型(W/O/W或O/W/O)三种，但各个类型均要求分布均匀，且外观透明或半透明，质量均一稳定。纳米乳形成的微粒，能够将不溶性药物包裹在微粒内，从而增加了不溶性药物在溶液中的溶解能力，增加溶解度，另一方面，通过亲水亲脂的改变，与皮肤具有较好的亲和力，促进药物与皮肤接触、溶解、转运等，降低皮肤屏障，促进药物渗透等，能广泛应用。近年来，纳米乳剂用于增加药物经皮穿透发展迅速。巫溪独活纳米乳凝胶剂即保留了巫溪独活挥发油成分，又保证了巫溪独活香豆类成分，较

大程度的发挥了巫溪独活的有效成分，并且挥发油成分通过乳化制备成纳米乳，稳定，有利于产品应用。

近年来有关纳米乳的研究应用成为热点，如美国食品药品监督管理局(FDA)批准了多个纳米乳制剂用于临床，包括活性成分水溶性差，亲脂性强的药物，如环孢素(商品名为Neoral<sup>®</sup>，Gengraf<sup>®</sup>)、Topicaïne<sup>®</sup>(ESBA)、沙奎那韦(商品名为Fortovase<sup>®</sup>)和利托那韦(商品名为Norvir<sup>®</sup>)等。其中商品名为Topicaïne<sup>®</sup>(ESBA)为一种微乳凝胶制剂，在缓解局部疼痛方面具有很好的功效，已经在美国上市，是典型的微乳凝胶制剂应用产品，且商业化。Topicaïne<sup>®</sup>凝胶基质是卡波姆940，纳米乳处方为霍霍巴油、芦荟油、苯甲醇、乙醇和甘油单硬脂酸甘油酯等，形成了纳米乳凝胶剂，成功应用于市场。本项目围绕独活的化学成分和药理作用，通过大量研究工作，选择卡波姆980作凝胶基质，挥发油类成分制备纳米乳，最终制备成纳米乳凝胶，剂型新颖，用途广泛，期待产品市场化，从而获得相应的产品批文号，可广泛应用于化妆品、药品、消毒产品中，以利于丰富独活的应用产品。

#### 参考文献：

- [1] 赵宁, 程玉钊, 李伟泽, 等. 以白芨多糖为骨架材料的沙棘油凝胶乳的制备及性质研究. 中国油脂, 2016, 41(6): 79-82.
  - [2] 顾清, 尤本明, 杨帝顺, 等. 基于纳米乳-凝胶技术的雷公藤多苷纳米载体的制备及药效学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 73-78.
  - [3] 王立峰, 王强, 国大亮, 等. 祛瘟抗衰纳米乳凝胶的制备及其对兔耳痒疮模型的疗效观察[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(4): 453-457.
  - [4] 王适, 何群. 鼻安纳米乳凝胶制备及其主要成分含量测定[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6): 55-58.
  - [5] 王小宁, 曹斌, 张存芳, 白佳怡. 牡丹籽油纳米乳凝胶的制备及体外透皮特性研究[J]. 化工科技, 2017, 25(6): 42-46.
- 基金项目：重庆市教育委员会科学技术研究项目，项目名称：巫溪独活纳米乳凝胶剂的产品开发。项目编号：KJQN201904504

第一作者：周在富(1976-), 男, 汉, 重庆化工职业学院, 正高级工程师。

通讯作者：王玉霞(1977-), 女, 汉, 重庆医药高等专科学校, 副教授。