

正交试验法优选生姜抗晕凝胶膏剂的制备工艺

宣伟东^{*}, 袁志仙, 成熙

(解放军第四一一医院药学科, 上海 200081)

[摘要] 目的: 优选生姜抗晕凝胶膏剂的配方工艺。方法: 以初黏力、持黏力及综合感官得分为指标进行综合考察, 采用正交设计法考察聚丙烯酸钠(PAC-Na), 聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K90), 甘油及甘羟铝用量对凝胶膏剂的配方工艺的影响, 确定最佳基质配方。结果: 凝胶膏剂基质的最佳配比为 PAC-Na-PVP-K90-甘油-甘羟铝 8:3:45:1。结论: 制备的凝胶膏剂外观平整, 黏附性、保湿性符合要求, 与生姜抗晕活性成分具有良好的相容性。

[关键词] 正交设计; 凝胶膏剂; 制备工艺; 生姜; 晕动病

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0053-03

[doi] 10.11653/zgsyxfjxzz2013070053

Optimization of Preparation Process for Ginger Antihalation Gel Ointments by Orthogonal Test

XUAN Wei-dong^{*}, YUAN Zhi-xian, CHENG Xi

(Department of Pharmacy, No. 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of ginger antihalation gel ointments. **Method:** With initial adhesive force, cohesive forces and appearance score as comprehensive evaluation index, orthogonal test was used to optimize formulation technology of ginger antihalation gel ointments with the amount of PAC-Na, PVP-k90, glycerin, aluminium glycinate as factors. **Result:** Optimum formulation was as following: PAC-Na-PVP-k90-glycerin-aluminium glycinate 8:3:45:1. **Conclusion:** These prepared gel ointments had a smooth appearance, moderate viscosity, good moisture retention and good compatibility with antihalo active ingredients in ginger.

[Key words] orthogonal test; gel ointments; preparation process; ginger; motion sickness

生姜作为传统中药, 具有明确的抗晕药理活性, 且无毒副作用, 是各国学者普遍看好的新抗运动病药物^[1]。我国民间多有在上车(船)前或行车(船)过程中采用生姜切片包敷或贴于手腕、肚脐等部位来预防晕动病的应用历史, 且效果良好, 证明生姜的活性成分可迅速透过人体皮肤表面, 从而起到预防晕动病的作用^[2]。生姜抗晕凝胶膏剂是我院制剂室自主研发的一种用于晕动病预防的亲水性贴膏

剂, 亦称“晕宁贴”。该贴剂是一种以聚丙烯酸钠、聚乙烯吡咯烷酮等亲水性高分子材料制成的凝胶为基质, 生姜的乙酸乙酯提取物为抗晕有效成分^[3], 加入适量冰片、薄荷脑, 制成透皮给药系统, 其主要活性成分为以 6-姜酚为代表的姜酚、姜烯类化合物^[4]。为获得质量稳定、可控的制剂, 本实验在预试验基础上, 采用正交试验法, 以初黏力、持黏力等为综合评价指标, 考察各原料配比对其质量的影响, 确定凝胶膏剂的最佳基质配方。

1 材料

CZY-G 型初黏力测定仪及 CZY-2S 型持黏力测定仪(济南兰光机电技术有限公司), SE602F 型电子天平(奥豪斯仪器有限公司)。新鲜生姜购自上海广粤路麦德龙商场, 产自山东郓城, 经上海市自然

[收稿日期] 20121026(010)

[基金项目] 军队临床高新技术重大项目(2010gxjs047)

[通讯作者] ^{*} 宣伟东, 博士, 副主任药师, 从事中药活性物质及制剂研究, Tel: 13764617018, E-mail: wdwxuan2010@126.com

博物馆杭金欣研究员鉴定为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎;薄荷脑、冰片(福建青松股份有限公司),聚丙烯酸钠(PAC-Na, 相对分子质量 500~700 万,80 目,上海阿拉丁工业公司),聚乙烯吡咯烷酮 K90(PVP-K90,博爱新开源制药有限公司),药用甘油(湖南尔康制药股份有限公司),甘羟铝(苏州永达精细化工有限公司),L-酒石酸(上海阿拉丁工业公司),水为自制蒸馏水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 抗晕药物的制备 将新鲜生姜洗净切片,低温烘干后粉碎,过 100 目筛,得干姜粉末。粉末用乙酸乙酯回流提取 2 次,每次 2 h。合并提取液,转移至圆底烧瓶中,减压回收溶剂至完全,加入适量无水乙醇,再减压回收至无醇味,得油状提取物,称定质量,加入冰片、薄荷脑适量,即得。

2.2 凝胶膏剂的制备 称取处方量 PAC-Na, PVP-K90,甘羟铝,加入适量甘油,搅拌使分散均匀,作为 A 相;处方量酒石酸溶于水中,作为 B 相;将油状抗晕药物加至 A 相中,搅匀后,缓慢加入 B 相,边加边搅拌,待充分溶胀后,搅拌 15 min,得黄色黏稠半固体凝胶膏基质。将上述基质均匀涂布于医用无纺布上,盖上防黏层,压平,充分排除气泡后,用“双板法”将凝胶膏剂碾压平整,室温放置,固化 24 h 后裁切成大小 5 cm × 7 cm 的凝胶膏剂,即得。

2.3 考察指标与评价标准^[5] 对凝胶膏剂质量影响最大的因素为黏度(初黏力和持黏力),其次为由各项物理性状决定的综合感官指标,确定评价标准为初黏力 40 分,持黏力 40 分,物理性状 20 分,合计 100 分。

2.3.1 初黏力的测定^[6] 采用初黏力测定仪,照《中国药典》2010 年版一部附录 XII E 贴膏剂黏附力测定法第一法测定。以黏住最大号钢球得 40 分,其余的与其相比,黏住的钢球每减小 1 号,得分减少 5 分,依次类推;钢球在膏面上,每下滑 1 cm 减 1 分。取 5 cm × 7 cm 凝胶膏剂样品 3 份,平行试验 3 次,计算平均值。

2.3.2 持黏力的测定^[6] 采用《中国药典》2010 年版一部附录 XII E 贴膏剂黏附力测定法第二法。测定 5 cm × 7 cm 凝胶膏剂自试验板上脱落所需时间,以测得的最大值为 40 分,其余的以与其相比的百分率计算得分。

2.3.3 综合感官评价^[7]

2.3.3.1 可涂布性 以基质在无纺布上容易涂布,涂布均匀,光滑平整为最佳。满分 5 分。

2.3.3.2 膜残留性 取 5 cm × 7 cm 凝胶膏剂样品 3 份,180 °剥离时,以容易和防黏层剥离,无基质残留在防黏层上为最佳。满分 5 分。

2.3.3.3 膏体均匀性 所制备的膏体均匀、无颗粒状胶团为最佳。满分 5 分。

2.3.3.4 皮肤适应性 将凝胶膏剂贴于手腕背部,以皮肤追随性及柔韧性好,无刺激,易揭开,无基质残留为最佳。满分 5 分。

2.4 正交试验优选 在预试验基础上,固定抗晕药物质量分数 2.0%, 交联调节剂酒石酸质量分数 0.2%, 以黏性及综合感官评价为指标,采用正交试验考察 PAC-Na, PVP-K90, 甘油及甘羟铝用量对凝胶剂配方工艺的影响。因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 生姜抗晕凝胶膏剂的配方工艺正交试验因素水平

水平	A PAC-Na /g	B PVP-K90 /g	C 甘油 /g	D 甘羟铝 /g
1	6.0	2.4	45	0.8
2	7.0	3.0	50	1.0
3	8.0	3.6	55	1.2

表 2 生姜抗晕凝胶膏剂的配方工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	综合感官	初黏力	持黏力	总分
1	1	1	1	1	12.6	36.0	20.9	69.4
2	1	2	2	2	12.7	38.0	22.9	73.6
3	1	3	3	3	12.2	38.0	17.6	67.8
4	2	1	2	3	13.3	36.5	18.3	68.0
5	2	2	3	1	14.1	35.0	26.6	75.7
6	2	3	1	2	15.4	35.0	19.8	70.2
7	3	1	3	2	15.3	26.5	38.8	80.5
8	3	2	1	3	16.7	29.5	40.0	86.2
9	3	3	2	1	16.7	25.0	37.6	79.3
K ₁	210.8	217.9	225.8	224.4				
K ₂	213.9	235.5	220.9	224.3				
K ₃	246.0	217.3	224.0	222.0				
R	35.2	18.2	4.9	2.4				

表 3 总分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	253.229	2	126.614	206.063	<0.01
B	71.262	2	35.631	57.989	<0.05
C	4.096	2	2.048	3.333	
D(误差)	1.229	2	0.614		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0, F_{0.01}(2,2) = 99.0$ 。

由直观分析可知,各影响因素对总分的影响大小为 $A > B > C > D$;以极值最小的 D 因素为误差项进行方差分析,结果表明 A 因素对本品的影响极显著,因素 B 影响显著,其他因素则无显著影响。确定 $A_3B_2C_1D_2$ 为最佳处方,即 PAC-Na 8.0 g, PVP-K90 3.0 g,药用甘油 45 g,甘羟铝 1.0 g。

2.5 验证试验 采用优选的配方,酒石酸质量分数 0.2%,药物质量分数 2%,加水补足至 100.0 g,按 2.2 项下方法制备 3 批凝胶膏剂,测定初黏性、持黏性并进行综合评分,结果总分依次为 91.6, 91.2, 92.5。表明按优选配方制备的凝胶膏剂基质均匀,脂溶性生姜抗晕活性成分能充分分散于基质中,无油水分离现象,具有良好的黏性和内聚力,弹性及柔韧性好,易贴易揭,无残留。

3 讨论

生姜中具有抗晕活性姜酚、姜烯类化合物,为亲脂性辛辣成分,与水溶性基质的相容性较差,宜采用亲脂性基质,制成橡胶膏剂或贴剂^[8]。但亲脂性橡胶膏剂或贴剂存在不易揭开、透气性差、长期使用对皮肤刺激性较大等缺点。本实验首次将脂溶性抗晕药物不经分散剂吸附,直接与甘油及亲水性高分子骨架材料 PAC-Na 混合,溶胀后,骨架中的羧基官能团与交联剂甘羟铝的三价铝离子通过中间形成桥式结构,发生渐变固化反应,交联调节剂酒石酸和铝离子反应形成环状络合物,调节铝离子和 PAC-Na 的交联强度,形成软硬适中的亲水性交联型基质^[9]。小分子脂溶性药物与甘油随 PAC-Na 溶胀、交联过程,充分渗入到基质的网状交联结构中,固化后的网状交联结构既是药物分散的载体,又可作为庞大的贮库,与亲脂性药物构成相容性良好的透皮给药系统。实验发现, PAC-Na 平均相对分子质量的大小对基质的交联度有较大影响,相对分子质量小,交联度低,黏性和硬度均较差,基质不成形;相对分子质量太大,则影响其溶胀和交联速度,基质均匀性和柔韧性不高。

本品不采用加热、烘干等工艺,以避免温度对基

质稳定性及水分散失的影响,便于控制含水量,涂布完成后即可盖上防黏层,经双板法压制均匀后,随交联反应的进行自然固化成型。优选的工艺操作简单、方便易行,既适合实验室制备,又具备大规模配制的潜力。制备过程中,应控制搅拌速度,最好采用真空搅拌措施,避免基质中混入大量气泡给影响后续的涂布过程。抗晕药物应在骨架材料与甘油充分分散、混匀后加入,避免脂溶性药物成分与骨架材料包裹形成难溶性颗粒。

按优选配方制备的凝胶膏剂具有透气性好、剥离方便、保湿性好、对皮肤无刺激性、不污染衣物等优点,适用于我海上工作人员晕动病的防治,但其有效成分渗透性及稳定性还有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 黄明方,侯建萍,盖晓波.生姜抗运动病研究进展[J].中华航海医学与高压医学杂志,2006,13(3):192.
- [2] 马虹,毛午佳.生姜治疗晕动病的研究[J].贵阳中医学院院报,2009,31(5):57.
- [3] 宣伟东,卞俊,王朝武,等.生姜中 6-姜酚的提取方法比较及质量控制研究[J].解放军药学报,2008,24(4):329.
- [4] 宣伟东,卞俊,刘娟,等.生姜抗晕动病有效部位化学成分分析[J].中国药房,2009,20(30):2362.
- [5] 高鹏飞,尹爱武.肉桂油巴布剂的研制及体外经皮渗透性实验[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):25.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录 74.
- [7] 李智勇,孙冬梅,杜建平.均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):1.
- [8] 陈艳,许景峰,赵维娟.抗晕动姜贴的处方优化及体外经皮渗透性实验[J].中国新药杂志,2009,18(3):267.
- [9] 韩冬,崔黎丽,李国栋.巴布剂透皮给药基质的研究[J].第二军医大学学报,2005,26(5):572.

[责任编辑 仝燕]