

# 玉红生肌凝胶成型工艺优选

高鹏\*

(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 目的: 优选玉红生肌凝胶的成型工艺。方法: 采用单因素试验法和正交试验法, 以凝胶的成型性、细腻性、稳定性为指标, 优选玉红生肌凝胶基质种类及成型工艺。结果: 优选的成型工艺为以2%卡波姆-980NF为凝胶基质, 1%聚山梨醇酯-80为增溶剂, 5%甘油为润湿剂, 尼泊金乙酯为防腐剂。结论: 优选的成型工艺简单、可行, 制备的样品稳定性好。

**[关键词]** 玉红生肌凝胶; 成型工艺; 卡波姆-980NF

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0018-03

## Optimization of Molding Technology for Yuhong Shengji Gel

GAO Peng\*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize molding technology of Yuhong Shengji gel. **Method:** With forming property, delicate and stability of gel as indexes, matrix type and molding technology of Yuhong Shengji gel were optimized by single factor test and orthogonal test. **Result:** Optimized molding technology was: 2% cabomer-980NF as gel matrix, 5% glycerol as wetting agent, 1% tween-80 as solubilizer, ethylparaben as preservative. **Conclusion:** Optimized molding technology was simple and feasible, prepared samples had good stability.

**[Key words]** Yuhong Shengji gel; molding technology; cabomer-980NF

玉红生肌凝胶处方来源于明代陈实功所著《外科正宗》中的“生肌玉红膏”, 是由白芷、紫草、当归、甘草、血竭等中药经过提取、精制后配以猪皮胶原蛋白而制备的中药凝胶剂, 具有活血去腐、解毒生肌的功效, 本研究旨在优选玉红生肌凝胶的成型工艺, 以期为其开发推广奠定基础。

### 1 材料

TDL-5型离心机(上海安亭科学仪器厂), 羧甲基纤维素钠(上海赛璐珞厂, 中国医药集团上海化学试剂厂), 羟丙甲纤维素(HPMC, 30 000 ~ 50 000, 50 000 ~ 70 000, 70 000 ~ 90 000 mPa·s)、海藻酸钠(山东聊城阿华制药有限公司), 羧甲基壳聚糖(青岛海普生物技术有限公司), 卡波姆(1342NF,

980NF, U21, ETD2020, U10, 上海市康成实业公司), 甘油(中国医药集团上海化学试剂厂), 聚山梨醇酯80(中国医药集团上海化学试剂厂), 当归、紫草、白芷、甘草、血竭等药材均购自济南宏济堂中药店, 经本校中药鉴定教研室周凤琴教授鉴定均符合《中国药典》2010年版一部相应药材项下的各项规定<sup>[1]</sup>, 鲜猪皮(济南维尔康肉制品厂)。

### 2 方法与结果

**2.1 玉红生肌凝胶药材提取** 按处方比例准确称取当归、紫草等药材共220 g, 当归、甘草采用水提醇沉法提取, 紫草经水润湿后加白芷采用醇提法提取, 上述提取液均采用减压浓缩法回收溶剂并合并浓缩至约400 g, 备用; 血竭粉碎成极细粉, 备用; 取处方量鲜猪皮, 采用酶解法制备成胶原蛋白溶液, 过超滤膜滤过并浓缩至约250 g, 备用。

**2.2 基质优选** 对凝胶剂常用的基质卡波姆、羧甲基壳聚糖、海藻酸钠、HPMC<sup>[2]</sup>进行初步筛选。按**2.1**项下方法将1倍处方量药材进行提取、浓缩并制备胶原蛋白水解液, 上述提取液平均分成10份, 备用; 取研细过150目筛的血竭2 g, 平行操作10

**[收稿日期]** 20111228(004)

**[基金项目]** 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B073)

**[通讯作者]** \*高鹏, 博士, 讲师, 从事中药新制剂、新剂型研究, Tel: 15553115610, E-mail: gaopenggaopeng@126.com

份,分别加入提取液中,研匀,缓缓加入甘油 5 g,研匀,加入聚山梨醇酯-80 1 g 充分研磨,备用。

**2.2.1 卡波姆凝胶的制备**<sup>[3]</sup> 取纯净水 5 份,每份 50 g,分别加卡波姆-1342NF、卡波姆-980NF、卡波姆-U21、卡波姆-ETD2020、卡波姆-U10 各 2 g,加水润涨 12 h,加三乙胺调节 pH 7.5,熟化 12 h,再加三乙胺调节 pH 7.5,加入上述混合物和胶原蛋白溶液,慢加快搅,加水至总量为 100 g,充分研匀,即得。

**2.2.2 壳聚糖凝胶的制备**<sup>[4]</sup> 准确称取羧甲基壳聚糖 4 g,加纯净水 50 g,置于 40 ℃ 水浴上润涨 6 h,加入上述混合物和胶原蛋白溶液,慢加快搅,加水至总量为 100 g,充分研匀,即得。

**2.2.3 海藻酸钠凝胶的制备** 准确称取海藻酸钠 4 g,加纯净水 50 g,慢慢搅拌,自然润涨 5 h,加入上述混合物和胶原蛋白溶液,慢加快搅,加水至总量为

100 g,充分研匀,即得。

**2.2.4 HPMC 凝胶的制备** 取纯净水 3 份,每份 50 g,分别加入不同黏度 HPMC (30 000 ~ 50 000, 50 000 ~ 70 000, 70 000 ~ 90 000 mPa·s) 2 g,充分搅拌,静置 2 h,加入上述混合物和胶原蛋白溶液,慢加快搅,加水至总量为 100 g,充分研匀,即得。

由表 1 结果可知,3 种型号的 HPMC 与胶原蛋白混合会出现大量团块,不成凝胶态;5 种型号卡波姆中只有卡波姆-980NF 的成型性、细腻度和稳定性好,卡波姆-1342NF 的细腻度不好,涂展不均,卡波姆-U21、卡波姆-ETD2020、卡波姆-U10 的稳定性不好;羧甲基壳聚糖和海藻酸钠的稳定性则更差,药物与基质不能很好融合。故最后选定卡波姆-980NF 为凝胶剂的基质。

表 1 玉红生肌凝胶不同基质优选试验

基质种类	细腻性、稳定性描述
卡波姆-1342NF	细腻度不好,颗粒感强,有团块;稳定性好
卡波姆-980NF	细腻、均匀,涂展性好;稳定性好
卡波姆-U21	偶有小结块、易涂展;1 周后瓶底部有大量提取物结块
卡波姆-ETD2020	细腻、均匀,涂展性好;1 周后瓶底部有大量提取物结块
卡波姆-U10	细腻、均匀,涂展性好;1 周后瓶底部有大量提取物结块
羧甲基壳聚糖	细腻、均匀,涂展性好;3 d 后瓶底部有大量提取物结块
海藻酸钠	细腻、均匀,涂展性好;1 d 后瓶底部有大量提取物结块
HPMC 30 000 ~ 50 000 mPa·s	立即就出现大量的团块,凝胶不成型
HPMC 50 000 ~ 70 000 mPa·s	立即就出现大量的团块,凝胶不成型
HPMC 70 000 ~ 90 000 mPa·s	立即就出现大量的团块,凝胶不成型

## 2.3 附加剂的选择<sup>[5]</sup>

**2.3.1 表面活性剂的选择** 水性凝胶体系常用的表面活性剂为聚山梨醇酯-80,本品可大大提高方中难溶性提取物的溶解度,但用量不宜过高,以免对创面有明显刺激性。

**2.3.2 保湿剂的选择** 甘油常用作保湿剂,可提高制剂稳定性,且有利于创面维持湿性环境,加速创面愈合。

**2.3.3 防腐剂的选择** 常用的防腐剂有苯甲酸、尼泊金类、山梨酸等。试验选择抑菌作用较强且水中溶解度相对较大的尼泊金乙酯。

**2.4 工艺参数的优化** 本试验对影响玉红生肌凝胶成型工艺的因素(卡波姆-980NF 的质量浓度、聚山梨醇酯-80 用量和甘油用量)进行正交试验考察,考察指标评分表见表 2,正交试验因素水平表见表 3。

表 2 玉红生肌凝胶成型工艺考察指标评分

考察指标	评分标准/分		
凝胶均匀性	一般(2~4)	较好(5~7)	好(8~10)
黏稠度	黏稠,难搅拌(2~4)	较黏稠不易搅拌(5~7)	易搅拌(8~10)
离心稳定性	明显分层(0~2)	不分层,但外观有轻微变化(5~7)	无分层,外观无明显变化(8~10)
冷冻稳定性	明显分层(0~2)	不分层,但外观有轻微变化(5~7)	无分层,外观无明显变化(8~10)
冷藏稳定性	明显分层(0~2)	不分层,但外观有轻微变化(5~7)	无分层,外观无明显变化(8~10)
室温稳定性	明显分层(0~2)	不分层,但外观有轻微变化(5~7)	无分层,外观无明显变化(8~10)

表 3 玉红生肌凝胶成型工艺正交试验因素水平

水平	A 甘油用量 /%	B 卡波姆-980NF 质量浓度 /%	C 聚山梨醇酯-80 用量 /%
1	5	1.5	0.5
2	10	2.0	1
3	15	2.5	1.5

取制备好的胶原蛋白浓缩液,加入纯净水 20 g,按正交试验条件加入卡波姆-980NF,润涨 12 h,加三乙胺调 pH 7.5,熟化 12 h,备用;取植物药材提取液,加入研细过 150 目筛的血竭,研匀,缓缓加入甘油,研匀,加入聚山梨醇酯-80 和尼泊金乙酯充分研磨,研匀并将其与基质混合,加水至 100 g,搅匀即得玉红生肌凝胶。正交试验安排见表 4,方差分析见表 5。

表 4 玉红生肌凝胶成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	空白	凝胶均一性	黏稠度	离心稳定性	冷冻稳定性	冷藏稳定性	室温稳定性	总评分
1	1	1	1	1	8	2	10	10	10	10	8.8
2	1	2	2	2	9	4	10	10	10	10	9.2
3	1	3	3	3	9	8	8	8	8	9	8.3
4	2	1	2	3	9	3	8	8	8	9	7.8
5	2	2	3	1	8	8	7	7	7	9	7.5
6	2	3	1	2	8	9	6	6	6	8	6.9
7	3	1	3	2	9	9	7	6	6	6	7.1
8	3	2	1	3	9	9	8	7	8	8	8.1
9	3	3	2	1	8	10	7	6	6	8	7.2
$K_1$	26.3	23.7	23.8	23.5							
$K_2$	22.2	24.8	24.2	23.2							
$K_3$	22.4	22.4	22.9	24.2							
R	1.37	0.8	0.43								

表 5 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	1.78	2	0.89	20.29	<0.05
B	0.48	2	0.24	5.48	
C	0.15	2	0.07	1.68	
D(误差)	0.09	2	0.04		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

由正交试验结果可知,A 因素对其成型工艺的影响具有显著性差异,由极差结果可知 3 个因素的影响大小依次为  $A > B > C$ 。正交试验优选的最佳工艺参数为  $A_1B_1C_2$ ,即甘油加入量为 5%,卡波姆-980NF 质量浓度为 2%,聚山梨醇酯-80 用量为 1%。

### 3 讨论

血竭为树脂类中药,由试验结果证实其水提取效果不佳,而醇提效果好,但回收醇后的黏稠膏状物不利于凝胶剂的成型和整个体系的稳定,血竭在治

疗创面愈合时多以研细后直接外敷,且均取得了很好的效果,本研究经粒度筛选确定研细过 150 目筛后,以细粉的形式掺入到凝胶中,凝胶稳定性良好。

### [参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010;80,97,124,133,320.
- [2] 罗明生,高天惠.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社,1993:104.
- [3] 李娜,买尔丹·马合木提.新疆紫草提取物凝胶剂的制备及质量考察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):14.
- [4] 王志朝,孙卓琳,刘祖雄,等.五虎壳聚糖凝胶剂的制备与临床应用[J].中国药业,2006,15(2):48.
- [5] 王晓颖,叶梦屏.天麻钩藤凝胶贴基质配方研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):23.

[责任编辑 全燕]