

· 工艺与制剂 ·

黄连软膏处方优化与流变学考察

关志宇, 王森, 管咏梅, 朱卫丰*, 刘红宁, 杨俊免, 陈丽华
(江西中医学院, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 优选黄连软膏的基质处方并测定其流变学参数。方法: 以外观、稳定常数、冷热破坏等因素的综合评分为考察指标, 采用均匀设计法优化黄连软膏处方, 并测定流变学参数。结果: 优化处方为十八醇 12.060 g, 单硬脂酸甘油酯 10.018 g, 聚山梨醇酯-80 7.831 g, 山梨醇酐单油酸酯-60 3.173 g, 黄连软膏流变学参数(黏度、屈服值、触变性、蠕变等)优良。结论: 优选基质处方稳定可行, 外观良好, 黏度、延展性符合生产与临床应用需要。

[关键词] 均匀设计; 软膏剂; 流变学

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)09-0010-04

Formulation Optimization and Rheology Determination of Huanglian Ointment

GUAN Zhi-yu, WANG Sen, GUAN Yong-mei, ZHU Wei-feng*, LIU Hong-ning, YANG Jun-mian, CHEN Li-hua
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix prescription and determine rheological parameters of Huanglian ointment. **Method:** With appearance, stability constant, hot and cold damage and other factors as indexes, prescription of Huanglian ointment was optimized by uniform design method, and determined rheological parameters. **Result:** Optimized prescription was octadecanol 12.060 g, monostearate 10.018 g, tween-80 7.831 g, span-60 3.173 g, rheological parameters (viscosity, yield value, thixotropy, creep etc.) of Huanglian ointment were fine. **Conclusion:** Optimized matrix prescription was stable and feasible, it had good appearance, viscosity and ductility which were suitable for needs of production and clinical applications.

[Key words] uniform design; ointment; rheology

黄连软膏处方源于临床验方, 以黄连为君药^[1], 黄柏、黄芩等为臣药, 主治痈肿疔疮, 对湿疹、湿疮有显著的治疗效果。处方中除含有植物药材外, 还含有较多矿物药, 对本复方制剂及稳定性影响较大, 为更好的使用和推广本复方, 满足临床需要, 本文采用均匀设计试验对其处方进行优化, 并测定

优化处方的流变学参数, 为其进一步研究与生产提供试验依据。

1 材料

BSA-224S-CW 型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司), UV-2100 型双光束紫外分光光度计(日本日立公司), HKCB-3 型恒控磁力搅拌器(温州市医疗电器厂), DW-3-60W 型数显无级恒速搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂), MCR101 型流变仪(奥地利 Anton Paar 公司)。

黄连、黄柏、黄芩等药材购于江西樟树药材公司, 经江西中医学院刘荣华教授鉴定分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 的干燥根茎, 芸香科植物黄皮树 *Phellodendri chinense* Schneid 的干燥树皮, 唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi

[收稿日期] 20111120(001)

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划(2008BA153B07); 江西省自然科学基金项目(2007GQY2288); 江西省卫生厅中医药科研计划(2008A013)

[第一作者] 关志宇, 博士研究生, 讲师, 从事药剂学研究, Tel: 0791-87118645, E-mail: adlaiguan@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 朱卫丰, 博士, 教授, 从事药剂学研究, Tel: 0791-87118645, E-mail: zwflady@tom.com

的干燥根。甲醇为色谱纯,聚山梨醇酯-80(tween-80,浙江省温州清明化工有限公司),山梨醇酐单油酸酯-60(span-60,国药集团化学试剂有限公司),单硬脂酸甘油酯(广东西陇化工厂),十八醇(汕头市西陇化工厂有限公司),液体石蜡(株洲九州化学化学试剂厂),丙二醇(天津市大茂化学试剂厂),白凡士林(南昌白云医药化工厂分装),三已醇胺(长沙市湘科精细化工厂),甘油(天津市大茂化学试剂厂),水为自制双蒸水,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 软膏制备 按均匀设计试验安排表中软膏基质配方,称取油相、水相成分分别置于容器中,水浴加热至熔化,继续加热到至80℃。基质处方中加入处方量的药材提取物。将水相逐渐加入到油相中,搅拌器以一定速度恒温搅拌5 min,将混合物倒入研钵中,继续研磨20 min至冷却,即得。

2.2 评价方法

2.2.1 稳定常数^[2-3] 分别取离心前和离心后离心

管底部0.05 g软膏,双蒸水稀释5 000倍,在200 nm处利用紫外分光光度计测定离心前、后吸光度(A_0 , A),按公式 $K_e = \frac{A_0 - A}{A} \times 100\%$ 计算稳定常数(K_e),越大越不稳定,以此评价软膏的稳定性。

2.2.2 涂抹分散性、肤感试验 取适量试样,在掌背小心涂抹,比较其铺展难易性,观察涂抹后皮肤的油性。

2.2.3 耐热耐寒 将一定量软膏置45℃恒温箱中24 h与-15℃恒温放置24 h观察稠度、色泽、均匀性变化及有无霉变及油水分离现象。

2.2.4 离心 将一定量软膏放入离心管中4 000 r·min⁻¹离心20 min,观察有无分层硬化现象。

2.2.5 综合评分 评价标准为100分, K_e 40%,外观、涂抹分散性、肤感试验20%,耐热耐寒20%,离心结果20%。 K_e 为0~0.04,0.04~0.08,0.08~0.16,>0.16的评分分值分别为36~40,31~35,21~30,<20,其他指标评价标准见表1。

表1 黄连软膏处方评分标准

项目	1~5分	6~10分	11~15分	16~20分
外观	颜色变化严重不均匀涂抹有颗粒感	颜色较均匀,涂抹无颗粒感	颜色较均匀,涂抹无颗粒感较细腻	颜色均匀,涂抹细腻
耐热耐寒	有析出物,颜色变化明显	有析出物,颜色变化不明显	无析出物,颜色有变化	无析出物,颜色物变化
离心结果	分层颜色不均匀	分层颜色较均匀	不分层颜色较均匀	不分层颜色均匀

2.3 试验设计方案 在预试验基础上,确定单硬脂酸甘油酯(X_1)和十八醇(X_2)用量,及tween-80(X_3)和span-60(X_4)复配体系乳化剂用量为影响因素^[4],以综合评分为考察指标,安排均匀设计试验^[5-6],因素水平及试验方案分别见表2,3。

表2 黄连软膏处方优化均匀设计因素水平 %

水平	X_1 单硬脂酸甘油酯	X_2 十八醇	X_3 tween-80	X_4 span-60
1	5.8	5.8	4.2	1.1
2	6.3	6.3	4.6	1.4
3	6.8	6.8	5.0	1.7
4	7.3	7.3	5.4	2.0
5	7.8	7.8	5.8	2.3
6	8.3	8.3	6.2	2.6
7	8.8	8.8	6.6	2.9
8	9.3	9.3	7.0	3.2
9	9.8	9.8	7.4	3.5
10	10.3	10.3	7.8	3.8

注:各处方制成总量均为162.12 g。

2.4 数据处理 对综合评分(Y)用统计学软件进行多元线性回归分析,得回归方程模型,拟合以综合

表3 黄连软膏处方均匀设计试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	X_4	综合评分
1	1	2	3	5	47.44
2	2	4	6	10	58.06
3	3	6	9	4	24.00
4	4	8	1	9	83.84
5	5	10	4	3	46.78
6	6	1	7	8	74.25
7	7	3	10	2	57.23
8	8	5	2	7	44.78
9	9	7	5	1	30.61
10	10	9	8	6	68.65

评分为因变量对各因素进行多元线性回归和二项式拟合,模型如下:

$$\text{多元线性回归方程 } Y = 28.90 + 1.34X_1 - 0.54X_2 - 0.33X_3 + 4.151X_4 (r = 0.664);$$

$$\text{非线性回归方程 } Y_1 = 105.38 - 0.94X_1^2 + 0.68X_3^2 + 2.09X_1X_3 + 0.76X_3 X_4 - 23.34X_3 (r = 0.9844);$$

$$Y_2 = 56.62 - 0.79X_1^2 - 0.50 X_3^2 + 0.60X_4^2 + 1.45X_1 X_3 - 1.08X_3 X_4 + 0.16X_1X_3X_4 - 1.58X_1 (r = 0.9839)。$$

多元线性回归拟合方程的复相关系数较低,表示自变量与因变量之间的线性相关较差,故不宜采用线性模型。多元二项式回归拟合方程相关系数较高,进行模型设计与解析后,筛选方程 Y_1, Y_2 相关系数较高,拟合较好,但二者较为接近,须结合试验设计实际意义考虑,确定优化方程为 $Y = 105.38 - 0.94X_1^2 + 0.68X_3^2 + 2.09X_1X_3 + 0.76X_3X_4 - 23.34X_5$ 。

2.5 验证试验 按照上述确定优化处方,液体石蜡 18.000 g,白凡士林 12.000 g,十八醇 12.060 g,单硬脂酸甘油酯 10.018 g, tween-80 7.831 g, span-60 3.173 g,进行 3 批验证试验,按评分标准得出综合评分分别为 85.91, 86.12, 86.16。与其预测值相接近,表明方程预测基本准确,处方优化结果可靠。

2.6 流变学参数测定

2.6.1 流变曲线 取黄连软膏适量,采用 Physica MCR101 流变仪的 Flow Curve Yield Fluid lin 测试模式,剪切速率 $2 \sim 100 \text{ s}^{-1}$,测试温度 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转子 PP50。结果 Casson 流变模型 $\gamma^{1/2} = 1.9352 + 0.63756x^{1/2}$ ($r = 0.9358$)。见图 1。

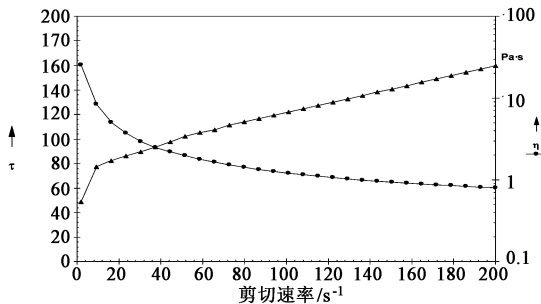


图 1 黄连软膏流变曲线

2.6.2 屈服值 取黄连软膏适量,采用 Physica MCR101 流变仪的 Flow Curve Yield Fluid 测试模式,测试①数据点 0,时间 1 点/0.5 min,剪切速率 5 s^{-1} ,②数据点 0,时间 10 点/5 s,剪切速率 0 s^{-1} ,③数据点 200,时间 1 点/s,剪切应力 $1 \sim 100 \text{ Pa}$ lin,测试温度 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转子 PP50。结果屈服值 14.9 Pa 。见图 2。

2.6.3 触变性 取黄连软膏适量,采用 Physica MCR101 流变仪的 Flow Curve Hysteresis Area 测试模式,测试参数①数据点 33,时间 1 点/5 s,剪切速率 $2 \sim 50 \text{ s}^{-1}$,②数据点 10,时间 1 点/5 s,剪切速率 50 s^{-1} ,③数据点 33,时间 1 点/5 s,剪切速率 $50 \sim 2 \text{ s}^{-1}$,测试温度 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转子 PP50。结果触变环面积 $235.78 \text{ Pa}\cdot\text{s}^{-1}$ 。见图 3。

2.6.4 蠕变测试 取黄连软膏适量,采用 Physica MCR101 流变仪的 Creep Test 测试模式,测试参数,

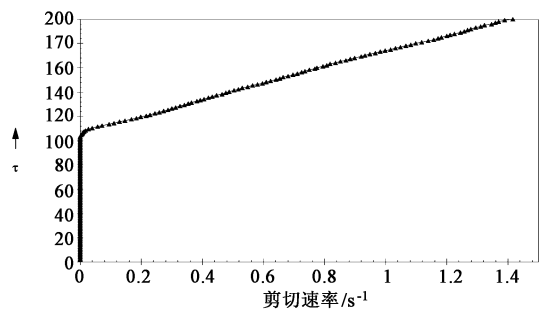


图 2 黄连软膏屈服值测定

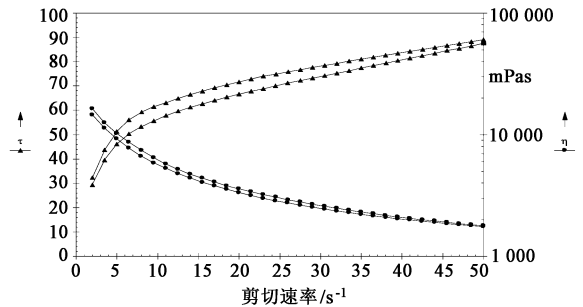


图 3 黄连软膏触变性测定

数据点 100,时间 0.5 ~ 10 s log,剪切应力 10 Pa ,测试温度 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,转子 PP50。结果黏弹性参数 J_e/J_{\max} 20.22% , J_v/J_{\max} 79.78% 。见图 4。

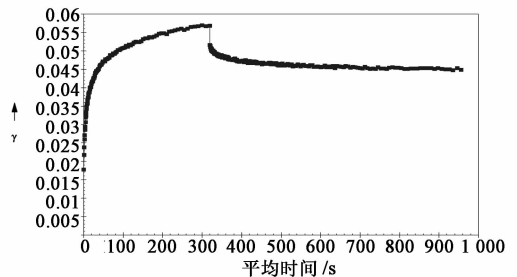


图 4 黄连软膏蠕变性测试

流变学结果表明,所制备黄连软膏属于假塑性流体,具有剪切变稀的特性,具有屈服值,趋于 140 pts ;具有触变性,触变滞后回环面积较小,触变测试过程中体系结构能恢复而未出现不可逆破坏;蠕变测试中展现出正常蠕变松弛行为,表明结构未遭到破坏,具有黏弹性,以弹性为主,弹性柔量占 20.22% ,有利于体系的稳定性,黏性柔量占 79.78% ,表明具有相当黏性,能兼顾生产灌装、涂抹使用及稳定性的要求。

3 讨论

在中药软膏的研制过程中,由于处方复杂,无法计算得到准确的 HLB 值。因此,本研究通过预试验对单独或复配使用多种表面活性剂,如 OP 乳化剂、

正交设计法优选解毒通络颗粒提取工艺

韩忠耀¹, 周福军², 单淇², 刘时乔¹, 侯文彬^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

[摘要] 目的: 正交试验法优选解毒通络颗粒处方药材的提取工艺。方法: 以出膏率、丹酚酸 B 及天麻素为考核指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验考察解毒通络颗粒处方药材提取工艺条件。结果: 解毒通络颗粒处方药材的最佳提取工艺为 10 倍量 70% 乙醇提取 3 次, 每次提取 1.5 h。结论: 该提取工艺稳定可行, 省时、省工、节能, 适合于工业化大生产, 为解毒通络颗粒的制剂研究奠定基础。

[关键词] 解毒通络颗粒; 正交设计; 提取工艺; 高效液相色谱法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0013-04

Optimization of Extraction Process of Jiedu Tongluo Granule by Orthogonal Design

HAN Zhong-yao¹, ZHOU Fu-jun², SHAN Qi², LIU Shi-qiao¹, HOU Wen-bin^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction process of prescription drugs from Jiedu Tongluo granule by orthogonal test. **Method:** With extract rate, salvianolic acid B and gastrodin as indexes, extraction technology

[收稿日期] 20111219(015)

[基金项目] 国家十一五重大新药专项(2009ZX09103-310)

[第一作者] 韩忠耀, 硕士, 从事中药新药、质量标准研究, Tel: 022-23006903, E-mail: hzy0396@126.com

[通讯作者] * 侯文彬, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药及天然产物研究, Tel: 022-23006295, E-mail: houwb@tjipr.com

新生皂类等, 并结合不同基质组合进行比较, 以软膏外观、稳定性、流变学等参数为评价指标, 结果证明 HLB 值处在 12 ~ 13 的基质最为稳定, 并确定使用 tween-span 复配体系制备黄连软膏。

采用均匀设计试验可明显减少试验次数, 但数据统计过程较为复杂, 模型依赖水平高^[7-8]。故在试验过程中, 考察因素应选择准确, 并合理设置水平; 保证试验条件与操作平行性; 数学模型设置与结果分析应具有专业意义, 对于所得到得多个回归方程, 应结合专业知识及统计学知识选出最优的方程。

[参考文献]

- [1] 余园媛, 王伯初, 彭亮. 黄连的药理研究进展[J]. 重庆大学学报: 自然科学版, 2006, 26(2): 107.
- [2] 李虹, 李革晖, 张玉蓓, 等. 洁肤爽乳剂基质组成及工

艺的优选[J]. 中成药, 2003, 25(3): 188.

- [3] 初阳, 陈涛, 冯婉玉. 正交试验优选透明质酸钠乳膏的处方工艺[J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 57.
- [4] 车斌, 黄丽萍. 调节软膏剂黏度与稠度的对策[J]. 海峡药学, 2004, 16(1): 31.
- [5] 方开泰. 均匀设计—数论方法在试验设计的应用[J]. 应用数学学报, 1980, 3(4): 363.
- [6] 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.
- [7] 徐维佳, 周海虹, 陈少东. 均匀设计在中药复方研究中的应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 236.
- [8] 马路, 刘剑刚, 史大卓. 均匀设计在中医药研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 278.

[责任编辑 仝燕]