

散瘀软膏成型工艺优选

尹华^{1*}, 周爱珍^{1,2}, 王知青¹

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100)

[摘要] **目的:** 优选散瘀软膏的成型工艺。**方法:** 筛选不同配比乳剂型基质; 以外观性状和稳定性为指标, 采用正交试验对散瘀软膏的成型工艺进行优化。**结果:** 最佳成型工艺为药物浓缩液加入三乙醇胺、甘油及尼泊金乙酯 85 °C 加热溶解为水相; 硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、白凡士林、羊毛脂 85 °C 加热熔融为油相。将油相以细流状加至水相中, 550 r·min⁻¹ 速度搅拌至完全冷却。**结论:** 优选的成型工艺合理可行, 制剂稳定性好, 适用于工业化生产。

[关键词] 散瘀软膏; 成型工艺; 软膏

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0017-03

Optimization of Forming Technology of Sanyu Ointment

YIN Hua^{1*}, ZHOU Ai-zhen^{1,2}, WANG Zhi-qing¹

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;
2. Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize forming technology of Sanyu ointment. **Method:** Emulsion-type matrix was screened in different ratio; Using appearance and stability as evaluation indexes, forming technology of Sanyu ointment was optimized by orthogonal test. **Result:** Optimal forming technology was: Took drug concentrated liquid was added triethanolamine, glycerol and ethylparaben heating to 85 °C as aqueous phase; Took stearic acid, glyceryl monostearate, liquid paraffin, white vaselin and lanolin heating to melt at 85 °C as oil phase. Then added oil phase to aqueous phase with small-streams flowing, stirring at a speed of 550 r·min⁻¹ to cool completely. **Conclusion:** Optimized forming technology was reasonable and feasible, which could produce stable preparation and was suitable for industrial production.

[Key words] Sanyu ointment; forming technology; ointment

散瘀软膏由大黄、黄芩、黄柏等药物组成, 是课题组在浙江省中医院医院制剂的基础上研制的局部

[收稿日期] 20110826(011)

[基金项目] 浙江省教育厅高校科研基金项目(20060717); 浙江省科技厅重点项目(2007C23020); 浙江省中药现代化专项; 浙江省中医药科研基金项目(2006C038)

[通讯作者] * 尹华, 教授, 博导, 从事中药质量标准及新药研发, Tel: 0574-86613604, E-mail: maryinhua@163.com

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010:208.
- [2] Kim S K, Ryu S Y, No J, et al. Cytotoxic alkaloids from *Houttuynia cordata* [J]. Arch Pharm Res, 2001, 24(6): 518.
- [3] 赵骏, 李小年. 利用大孔吸附树脂纯化荷叶生物碱[J]. 中药材, 2003, 26(9): 669.
- [4] 柳伟, 王宏洁, 边宝林. 大孔吸附树脂纯化莲子心总生物碱的工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(3): 23.
- [5] 曾永长, 梁少瑜, 邢学峰, 等. 白花蛇舌草总黄酮的大孔树脂纯化工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 26.

[责任编辑 全燕]

外用,该制剂已在临床应用 30 余年,治疗软组织损伤近万例,具有良好的临床应用基础,但传统制剂油性强,易污染衣物,给临床应用带来不便。因此,课题组根据该制剂的功效主治,结合各药味所含有有效成分的理化性质,将传统的制剂进行剂型改进,以外观性状和稳定性为评价指标,采用正交试验对散瘀软膏的成型工艺进行优化。

1 材料

R204、502 型旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司),DW-3 型数显电动搅拌机(河南巩义市予华仪器有限公司),DZKW-4 型电子恒温不锈钢水浴锅(上海东星建材实验设备有限公司),BP211D 型 1/万电子天平(德国塞多利斯),0412-1 型台式离心机(上海手术器械厂)。

大黄、黄芩、黄柏等药材购自浙江省华东医药公司,经本校药学院张如松教授鉴定符合 2005 年版《中国药典》规定。硬脂酸(威之信国际贸易上海有限公司)、单硬脂酸甘油酯(浙江物美化学品有限公司)、液体石蜡(江西省吉水县康民本草药用油提炼厂)、白凡士林(上海华灵康复器械厂出品)、羊毛脂(上海华亭羊毛脂厂)、三乙醇胺(广东环宇实业发展有限公司)、甘油(湖南尔康制药有限公司)、尼泊金乙酯(郑州一鸣食品添加剂有限公司)。

2 方法与结果

按前期实验确定的提取工艺,将大黄与黄芩进行合提、黄柏进行单独提取,分别浓缩至每 1 mL 含

生药 0.4 g,得到大黄和黄芩浓缩液、黄柏浓缩液,进行成型工艺的研究。

2.1 评价指标

2.1.1 外观性状 观察软膏的色泽、质地、稠度情况,要求色泽均匀一致、质地细腻、稠度适宜、易于涂布。

2.1.2 离心法试验 取软膏 10 g,装入离心管,离心(转速 2 500 r·min⁻¹),观察有无分层现象。

2.2 制备 结合乳剂型基质的特点,采用乳化法制备软膏。按确定的基质配比,分别称取(量取)油相和水相的基质,将大黄和黄芩浓缩液 44 mL,黄柏浓缩液 22 mL 加至水相中,混匀;两相分别加热至 85 ℃左右,使其完全溶解(融化);将油相以细流状加至水相中,550 r·min⁻¹左右的速度搅拌至完全冷却。

2.3 基质配比的初步筛选 结合本制剂的功效主治及方中各药味所含有有效成分的理化性质,并参考相关文献^[1-2],选用硬脂酸与三乙醇胺反应生成一价皂作为乳化剂,加适量单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、凡士林、羊毛脂等调节基质的稠度和涂展性,加适量甘油作为保湿剂,加尼泊金乙酯作为防腐剂。根据药液与基质相互作用的结果,以外观性状、稳定性等作为评价指标,对常用乳剂型基质的不同配比进行筛选,结果见表 1。初步确定基质的配比为硬脂酸 12 g,单硬脂酸甘油酯 3 g,液体石蜡 8 g,白凡士林 1 g,羊毛脂 3 g,三乙醇胺 2.0 g,甘油 10 mL。

表 1 常用乳剂型基质不同配比的考察

配比	硬脂酸 /g	单硬脂酸甘油酯/g	液体石蜡 /g	白凡士林 /g	羊毛脂 /g	三乙醇胺 /g	甘油 /mL	现象
I	10	2	6	1	3	0.5	8	色泽不均匀、较稀,离心 5 min 有水析出
II	10	2	6	1	5	1.0	8	色泽不均匀、较稀,离心 5 min 有水析出
III	10	2	6	1	5	1.5	8	色泽均匀、较细腻,离心 10 min 有水析出
IV	12	3	6	1	3	2.0	8	色泽均匀、较细腻,离心 20 min 油水未分层,涂展性稍差
V	12	3	8	1	3	2.0	8	色泽均匀、细腻,离心 20 min 油水未分层、室温放置稍稠
VI	12	3	8	1	3	2.0	10	色泽均匀、细腻,涂展性适宜,离心 20 min 油水未分层

2.4 成型工艺 根据基质初步筛选结果和相关文献报道^[3-4],单硬脂酸甘油酯、乳化剂(硬脂酸-三乙醇胺)及液体石蜡对乳剂型软膏的外观性状和稳定性有较大影响。故采用 L₉(3⁴)正交试验(表 2),以软膏的外观性状及离心试验结果进行综合加权评分,权重系数各为 0.5,其中将外观性状最佳者定为 100 分,将 2 500 r·min⁻¹离心 25~30 min 油、水不分层者定为 100 分(表 3),对液体石蜡、硬脂酸、单硬

脂酸甘油酯及三乙醇胺的不同配比进行考察,正交试验结果进行统计学分析,结果见表 4,5。

表 2 散瘀软膏成型工艺正交试验因素水平

水平	A 液体石蜡	B 硬脂酸	C 单硬脂酸甘油酯	D 三乙醇胺
1	7	10	2	2.0
2	8	12	3	2.5
3	9	14	4	3.0

表3 散瘀软膏成型工艺评分标准

评分	外观性状	离心分层时间 /min
50~60	色泽不均匀、质地不细腻、有粗糙感	0~5
60~70	色泽稍均匀、稍有粗糙感	5~10
70~80	色泽均匀、质地细腻、较稠或较稀	10~15
80~90	色泽均匀、质地细腻、稍稠或稍稀	15~20
90~100	色泽均匀、质地细腻、易涂展、无粗糙感	20~25

表4 散瘀软膏成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	外观性状 评分	离心试验 评分	综合评分
1	1	1	1	1	50	95	55
2	1	2	2	2	85	85	50
3	1	3	3	3	85	40	95
4	2	1	2	3	70	95	85
5	2	2	3	1	75	85	50
6	2	3	1	2	65	70	85
7	3	1	3	2	60	95	70
8	3	2	1	3	80	85	50
9	3	3	2	1	75	55	90
K_1	225	215	165	235			
K_2	215	235	265	220			
K_3	220	210	230	205			
R	10	25	100	30			

表5 成型工艺综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A(误差)	16.7	2	8.4		
B	116.7	2	58.4	7.0	
C	1716.7	2	858.4	102.2	<0.01
D	150.0	2	75.0	8.9	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$; $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

直观分析显示各因素作用主次为 $C > D > B > A$; 以 R 值最小的 A 因素设定为误差项进行方差分析显示, C 因素有极显著性差异。最终确定基质的配比为 $C_2B_2D_1A_1$, 即单硬脂酸甘油酯 3 g, 硬脂酸

12 g, 三乙醇胺 2.0 g, 液体石蜡 7 g。

2.5 验证试验 将正交试验得到的最佳基质配比进行验证试验。外观性状均为 96; 离心试验评分分别为 95, 98, 98; 综合评分均较理想, 且重现性较好, 表明正交试验得到的最佳成型工艺切实可行。

3 讨论

制备乳剂型软膏时, 温度升高, 有利于乳剂的形成, 但也增大了乳滴的动能, 使其易于聚集合并, 稳定性降低, 通常乳化温度控制在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 左右为宜^[5]。结合各基质的熔点(尼泊金乙酯熔点 $116\sim 118\text{ }^\circ\text{C}$, 单硬脂酸甘油酯熔点 $56\sim 58\text{ }^\circ\text{C}$, 硬脂酸熔点约 $70\text{ }^\circ\text{C}$), 实验考察了乳化温度($75, 85, 95\text{ }^\circ\text{C}$)对软膏成型性的影响, 结果显示采用乳化温度约为 $85\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 制得的软膏色泽均匀、质地细腻、稠度和涂展性均较理想, 故确定油、水两相分别加热至 $85\text{ }^\circ\text{C}$ 完全融化(溶解)时, 将油相加至水相中, 搅拌制膏。

在制备软膏的过程中, 发现油、水两相混合后恒定快速($700\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)搅拌时, 易产生气泡, 制得的软膏外观不佳、又有粗糙感; 而恒定慢速($250\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)搅拌时, 软膏颗粒较大、稳定性差。通过反复试验发现, 当油相加入到水相中时以 $550\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度搅拌, 制得的软膏色泽均匀、质地细腻、易涂展而无粗糙感, 故确定制膏时搅拌速度为 $550\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

[参考文献]

- [1] 余玉木, 杨秀斐, 刘尚平, 等. 散瘀消肿膏的制备及临床应用[J]. 中国现代应用药学杂志, 2006, 23(3): 260.
- [2] 梁巧楣, 田晓东, 林丽薇, 等. 黄芪软膏剂的制备及质量控制[J]. 中药材, 2004, 27(9): 690.
- [3] 林静. 苦黄清火软膏的制备及临床应用[J]. 国际医药卫生导报, 2002(8): 90.
- [4] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 295.
- [5] 徐莲英, 侯世祥. 中药制药工艺技术解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 192.

[责任编辑 仝燕]