

老鹳草凝胶剂制备工艺

宫莉萍^{1,2}, 赵怀清^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 黑龙江农业经济职业学院, 黑龙江 牡丹江 157041)

[摘要] 目的: 优化老鹳草的提取工艺, 研究老鹳草凝胶剂的基质处方及制备工艺。方法: 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验方法, 以干膏得率和没食子酸含量为指标, 优化提取工艺; 以制剂外观稳定性为指标进行基质筛选, 以外观的综合评分为指标进行处方因素的筛查。结果: 老鹳草凝胶剂的最佳提取工艺为加 10 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h; 最佳基质处方为卡波姆 940 1.5%、甘油 2%、丙二醇 2%、三乙醇胺 5%。结论: 提取工艺简单可行, 制备工艺稳定, 成品易于涂布, 质地均匀细腻。

[关键词] 老鹳草凝胶剂; 提取工艺; 基质处方; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0019-04

Preparation Technology of *Geranium wilfordii* Gel

GONG Li-ping^{1,2}, ZHAO Huai-qing^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;
2. HeiLongJiang Agricultural Economy Vocational College, Mudanjiang 157041, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction technology of *Geranium wilfordii* and study on matrix prescription and preparation technology of *G. wilfordii* gel. **Method:** $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize extraction process with dry extraction ratio and the content of gallic acid as indexes; matrices were selected according to appearance and stability of preparation, and prescription factors were selected according to comprehensive scores of appearances. **Result:** Optimum extraction technology of *G. wilfordii* gel was boiled 2 times with 10 times the amounts of water for 1 h each time; Optimum matrix prescription was carbopol 940-glycerin-propylene glycol-triethanolamine(1.5% : 2% : 2% : 5%). **Conclusion:** Optimum extraction technology was simple and feasible, preparation technology was stable and finished products are easy to be coated with delicate texture.

[Key words] *Geranium wilfordii* gel; extraction technology; matrix prescription; preparation technology

老鹳草是临床常用中药, 具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、镇痛等药理作用^[1-3], 老鹳草软膏^[4]为《中国药典》2010 年版一部收载的外用成方制剂, 具有除湿解毒、收敛生肌功效。凝胶剂在外用治疗皮肤疾病方面应用广泛, 具有优良的成型性、韧弹性、载药量大、释药性好和无毒无刺激性等优点。本研究在原剂型软膏制剂的基础上, 进行老鹳草有效成

分提取及其凝胶剂的制备工艺研究, 为进一步开发老鹳草凝胶剂新药奠定了基础。

1 材料

LC-2010 型高效液相色谱仪(日本岛津), UU-1601PC 型紫外分光光度计(日本岛津), CH-PJJ-1 型精密增力电动搅拌器(深圳市冠宇液压设备), 没食子酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110831-200302), 老鹳草药材(哈尔滨世一堂饮片厂, 鉴定人黑龙江中医药大学王振月教授), 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 没食子酸含量测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱用十八烷基硅烷键合硅

[收稿日期] 20110822(008)

[第一作者] 宫莉萍, 在职硕士研究生, Tel: 15246341750, E-mail: mdjglp@163.com

[通讯作者] * 赵怀清, 教授, 硕士生导师, 从事中药质量控制方法和药代动力学研究, Tel: 024-23986250, E-mail: zhaohq1955@sina.com

胶为填充剂,流动相甲醇-0.1%磷酸(10:90),进样量 10 μL ,流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长 273 nm。

2.1.2 对照品溶液制备 取没食子酸对照品适量,精密称定,加 50% 甲醇制成 50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,即得。

2.1.3 供试品溶液制备 取干膏粉 1 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 2.5% 的 HCl 溶液 50 mL,称定质量,水浴密闭加热 3 h,冷却,补定质量,滤过,精密量取续滤液 5 mL,置 25 mL 量瓶中,加入 5 mL 的甲醇溶液,再加入 50% 甲醇定容至 25 mL 摇匀,滤过,即得。

2.2 提取工艺

2.2.1 评价指标 以干膏得率和没食子酸含量作

为提取工艺指标。权重系数:干膏得率/没食子酸质量分数为 0.4/0.6。综合评分 = 干膏得率评分 + 没食子酸含量评分;干膏得率评分 = (干膏得率/最大干膏得率) \times 0.4;没食子酸含量评分 = (没食子酸质量分数/最大没食子酸质量分数) \times 0.6。

2.2.2 正交试验 取老鹤草 100 g,以干膏得率和没食子酸质量分数为指标进行正交试验,因素水平表见表 1,结果见表 2,3。

表 1 老鹤草凝胶剂提取工艺正交试验因素水平

水平	A 加水量/倍	B 提取时间/h	C 提取次数/次
1	6	1	1
2	8	2	2
3	10	3	3

表 2 老鹤草凝胶剂提取工艺正交试验设计

No.	空白	A	B	C	干膏得率 /%	没食子酸 / $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	综合评分
1	1	1	1	1	14.86	8.06	0.57
2	1	2	2	2	20.78	13.47	0.88
3	1	3	3	3	25.19	11.77	0.88
4	2	1	2	3	23.25	12.47	0.88
5	2	2	3	1	18.23	8.27	0.63
6	2	3	1	2	19.40	14.59	0.91
7	3	1	3	2	22.36	12.80	0.88
8	3	2	1	3	21.65	13.15	0.88
9	3	3	2	1	16.60	8.40	0.61
K_1	0.777	0.777	0.787	0.603			
K_2	0.807	0.797	0.790	0.890			
K_3	0.790	0.800	0.797	0.880			
R	0.030	0.023	0.010	0.287			

表 3 鹤草凝胶剂提取工艺综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.001	2	0.000 5	1.000	>0.05
B	0.000	2	0.000 0	0.000	>0.05
C	0.159	2	0.079 5	159.000	<0.01
误差	0.001	2	0.000 5		

注: $F_{0.01}(2,2) = 99$; $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

直观分析结果可以看出影响因素 $C > A > B$,且 $A_3B_3C_2$ 为佳;方差分析结果表明 C 因素有显著性影响,A,B 因素均无显著性,考虑节约能源和提高效率,B 因素选 B_1 水平,最终确定工艺条件为 $A_3B_1C_2$,即加水倍数为 10 倍,煎煮 2 次,每次 1 h。

2.2.3 正交验证试验 经 3 批试验验证结果测得

平均干膏得率为 25.12%,干膏中没食子酸平均质量分数为 11.74 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,说明优选的提取工艺条件稳定、可行。

2.2.4 精制工艺优化 取老鹤草 100 g,按照上述优化的工艺进行提取,浓缩至一定相对密度,加入 95% 乙醇醇沉,静置 24 h 后,滤过,减压回收乙醇至相对密度为 1.20(80 $^{\circ}\text{C}$ 测定)浸膏,测定没食子酸含量,采用单因素试验方法,加入醇沉倍数为 2 倍时,考察了水煎浓缩液的相对密度为 1.05,1.10,1.15 时所得浸膏含没食子酸总量分别为 254,263,248 mg。在水煎浓缩液的相对密度为 1.10 时,考察了加醇倍数分别为 1,2,3 倍时所得浸膏含没食子酸总量分别 278,264,251 mg。结果表明老鹤草水煎浓缩

液的相对密度为 1.10 和加入等量 95% 乙醇醇沉时,没食子酸含量最高。

2.3 制备工艺

2.3.1 基质的制备 卡波姆 940 基质:取卡波姆 940 1 g,加适量的蒸馏水中,放置过夜,充分溶胀,加入甘油和丙二醇各 1%,滴加适量的三乙醇胺至凝胶状。海藻酸钠基质:取海藻酸钠 1 g,加水适量,加酸调节 pH,加入甘油和丙二醇各 1%,搅拌均匀使其呈凝胶溶液。西黄蓍胶基质:取西黄蓍胶 1 g,加适

量的蒸馏水,水浴加热充分溶胀,放置室温加入甘油和丙二醇,搅拌均匀制成凝胶溶液。

2.3.2 基质筛选 以制剂的外观稳定性为指标,通过离心试验($3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}\times 30\ \text{min}$)、耐热试验($55\ ^\circ\text{C}$ 水浴放置 6 h)、耐寒试验($-18\ ^\circ\text{C}$ 放置 24 h)考察制剂的稳定性。取 2.2.1 所制备的凝胶基质,加入老鹤草浸膏,充分搅拌混匀,观察制剂的外观,并进行制剂稳定性考察,结果见表 4。

表 4 老鹤草凝胶剂制备工艺基质筛选

基质	低温	热恒温	离心
卡波姆 940	表面光滑、均匀细腻,易于涂布	表面光滑、均匀细腻,易于涂布	表面光滑、均匀细腻,易于涂布
海藻酸钠	表面欠光滑、不均匀	表面光滑、均匀细腻,易于涂布	分层
西黄蓍胶	表面光滑、均匀细腻,易于涂布	表面光滑、均匀细腻,易于涂布	分层

结果表明,3 种基质制备的凝胶外观性状均较好,但是经过低温、热恒温和离心试验后,以卡波姆 940 作为基质制备成的老鹤草凝胶剂的外观性状和稳定性要高于海藻酸钠和西黄蓍胶。因此,本研究确定卡波姆 940 为本凝胶剂的基质。

2.3.3 老鹤草凝胶剂的制备 将卡波姆 940 分次撒于适量的蒸馏水中,放置过夜,充分溶胀后制成凝胶溶液,缓慢加入处方量的甘油和丙二醇,混合均匀

后再缓慢滴加处方量的三乙醇胺,充分混匀后,加入处方量老鹤草浸膏,补充蒸馏水至处方量,充分搅匀即得。

2.4 处方因素考察

2.4.1 评价指标 以光泽性、涂展性、均匀度和离心性的综合评分为考察指标,评分标准为满分 100 分,光泽性、涂展性、均匀度和离心性各占 25 分,具体评分标准见表 5。

表 5 老鹤草凝胶剂处方筛选及制备工艺指标评分

指标	分值			
	20~25	10~19	3~9	0~2
光泽性	表面光滑呈亮黑褐色	表面平整有亮泽	表面呈紫红色但无光泽	无光泽
涂展性	易于涂布	可涂布但细腻度较差	可涂开但是涂布性差	黏性大不易涂开
均匀度	细腻	较细腻	较粗糙	非常粗糙
离心性	均匀外观不变	无分层现象	表面有微小颗粒	分层

2.4.2 正交试验 取处方量的老鹤草浸膏,以光泽性、涂展性、均匀度和离心性的综合评分为指标进行 $L_9(3^4)$ 正交试验,因素水平表见表 6,结果见表 7,8。

表 6 老鹤草凝胶剂处方制备工艺正交试验因素水平

水平	A 卡波姆/%	B 丙二醇+甘油/%	C 三乙醇胺/%
1	1.0	2+2	4
2	1.5	2+3	5
3	2.0	3+2	6

直观分析结果可以看出影响因素 $A > C > B$,且 $A_2B_1C_2$ 为佳,方差分析结果表明 A, C 因素有显著性影响, B 因素无显著性影响,因此确定处方为卡波姆 1.5%、甘油 2%、丙二醇 2%、三乙醇胺 5%。

2.4.3 优化处方及制备工艺 将卡波姆 940 15 g 分次撒于适量的蒸馏水中,搅拌后放置过夜,使其充分溶胀,向制备好的凝胶溶液中缓慢加入甘油和丙二醇各 20 g,边加边搅拌,然后再缓慢滴加三乙醇胺 50 g,充分混匀后,在搅拌下加入 1 000 g 老鹤草所提取的浸膏,补充蒸馏水至 1 000 g,充分搅匀即得。

表 7 老鹤草凝胶剂处方制备工艺正交试验设计及结果

No.	空白	A	B	C	光泽性	涂展性	均匀度	离心性	外观综合评分
1	1	1	1	1	18	18	14	13	63
2	1	2	2	2	24	23	24	23	94
3	1	3	3	3	19	18	15	20	72
4	2	1	2	3	16	12	13	12	53
5	2	2	3	1	23	19	23	20	85
6	2	3	1	2	24	20	23	22	89
7	3	1	3	2	19	21	21	18	79
8	3	2	1	3	25	23	23	22	93
9	3	3	2	1	17	11	16	20	64
K_1	76.333	65.000	81.667	70.667					
K_2	75.667	90.667	70.333	87.333					
K_3	78.667	75.000	78.667	72.667					
R	3.000	25.667	11.334	16.666					

表 8 老鹤草凝胶剂处方制备工艺方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	1 004.222	2	502.11	67.49	<0.05
B	206.889	2	103.44	13.90	>0.05
C	496.889	2	248.44	33.39	<0.05
误差	14.889	2	7.44		

注： $F_{0.05}(2,2) = 19.000$ 。

3 讨论

老鹤草浸膏为水溶性物质,所以选择 3 种水溶性凝胶基质卡波姆、海藻酸盐、西黄蓍胶作为基质进行比较。由于老鹤草浸膏为水提醇沉膏,膏体性状较好,用上述 3 种基质制备的凝胶剂外观均较好,因此本文对 3 种基质进行了稳定性考察。结果表明,采用卡波姆 940 为基质制备的凝胶成胶性状好、成胶后性质稳定且容易制备。外用凝胶剂为透明半固

体,质地均匀细腻,展开后容易涂布,以卡波姆 940 为基质制备的老鹤草凝胶制备方法简单,透皮性好,涂布在皮肤上能形成透明的薄膜、附着性强、释药快、滞留时间长、对皮肤和黏膜无刺激性,适合皮肤局部外用,且稳定性好。

[参考文献]

- [1] 胡迎庆,刘岱琳,周运筹,等. 老鹤草的抗炎、镇痛活性研究[J]. 西北药学杂志, 2003,18(3):113.
- [2] 冯平安,贾德云,刘超,等. 老鹤草抗炎作用的研究[J]. 安徽中医临床杂志, 2003,15(6):511.
- [3] 金晴昊,崔京浩,郭建鹏. 老鹤草的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005,16(9):840.
- [4] 中国药典.一部[S].2010: 671.

[责任编辑 全燕]