



· 制剂 ·

正交设计法优选天山雪莲凝胶剂基质处方

黄贤惠¹, 邢建国², 王新春^{1,3*}, 鲁萍¹, 陈卫军³

(1. 石河子大学药学院, 新疆石河子 832002;

2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 新疆乌鲁木齐 830004;

3. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子 832008)

[摘要] 目的: 优选天山雪莲凝胶剂基质处方。方法: 采用正交设计法, 以凝胶剂基质在室温下的黏度和屈服值、在体表温度下的黏度和屈服值、触变性为指标, 优化处方中卡波姆 940、氮酮、丙二醇和无水乙醇的用量。结果: 天山雪莲凝胶剂基质处方最佳配比为卡波姆-氮酮-丙二醇-无水乙醇(2.0:2.0:15.0:30.0)。结论: 采用该优选处方制备的天山雪莲凝胶剂均匀透明, 黏度适中, 触变性良好。

[关键词] 天山雪莲; 凝胶剂; 基质处方

天山雪莲 *Saussurea involucrate* Kar. et kir. 又名新疆雪莲, 雪荷花, 为菊科 Compositae 风毛菊属 *Saussurea* DC 多年生草本植物。主要含黄酮、苯丙素、生物碱、倍半萜、挥发油等多种化学成分, 具有温肾助阳、祛风胜湿、通经活血等功能, 用于治疗风寒湿痹痛、类风湿性关节炎、小腹冷痛及月经不调^[1]等症。目前, 已被开发的制剂有复方雪莲胶囊、天山雪莲酒、雪莲注射液等^[2-3]。凝胶剂作为中药制剂的外用剂型具有性能稳定、质量可控、黏附性强、易于清洁、不污染衣物等特点^[4]。本研究依据凝胶剂作为外用剂型的优势和天山雪莲的药理药效作用, 以凝胶剂基质在室温下的黏度和屈服值、在体表温度下的黏度和屈服值及触变性为指标, 用正交试验设计优化天山雪莲凝胶剂处方, 为天山雪莲凝胶剂研究的合理性提供了依据。

1 仪器与试药

NDJ-1 型旋转黏度计(上海精密科学仪器有限公司)、HJ-7 型六联恒温磁力搅拌器(金坛市华峰仪器有限公司)、AE 电子天平(1/200 万, 梅特勒-托利多仪器上海有限公司)、KQ 2200 型超声波清洗器(昆山

市超声仪器有限公司)、TGL-16C 型恒温干燥箱(武进电测仪器厂)、pH 酸度计(上海雷磁仪器厂)、DFG-781 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂)。

卡波姆 940(武汉银河化工有限股份公司)、氮酮(天津市福晨化学试剂厂)、丙二醇(天津市天新精细化工开发中心)、无水乙醇(郑州市德众化学试剂厂)、三乙醇胺(天津市富宇精细化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 天山雪莲纯化物的制备

取处方量天山雪莲, 粉碎成粗粉, 70% 乙醇 6 倍量提取 3 次, 每次 1.5 h, 合并提取液, 滤过, 滤液减压浓缩至 0.50 g · mL⁻¹ 的浓缩液, 作为上样液。精密量取上样液 80 mL, 调节 pH 为 2~3, 加至已处理的 HPD 400 型大孔树脂上, 吸附时间为 12 h, 树脂径高比为 1:7, 分别用 80 mL 蒸馏水洗去水溶性杂质, 30% 乙醇 80 mL 和 50% 乙醇 80 mL 分次洗脱, 合并乙醇洗脱液, 减压浓缩至无醇味, 备用。

2.2 凝胶剂基质的制备

称取处方量卡波姆 940, 加丙二醇调成糊状, 加蒸馏水适量使其溶胀, 放置过夜, 备用。

2.3 天山雪莲凝胶剂的制备

取 2.1 项的天山雪莲纯化物加入 2.2 项基质中, 再加入处方量的氮酮和无水乙醇, 最后滴加适量三乙醇胺调节 pH 6.5 左右, 加入蒸馏水共成 100 mL, 搅匀, 即得。

2.4 凝胶剂处方优化

[稿件编号] 20091211010

[基金项目] 石河子大学科学技术研究发展计划项目(重大攻关专项)(gxj2008-zdgg05); 自治区科技支疆计划项目(201091156)

[通信作者] * 王新春, 主任药师, 博士, 硕士生导师, 主要从事中西药物新制剂与新剂型方向研究, Tel: 15199586171; E-mail: cwjwxc@163.com



2.4.1 正交试验设计

依据单因素试验及文献研究结果^[3-4],考察卡波姆 940、氮酮、丙二醇和无水乙醇的用量,对基质处方评价指标的影响。按 $L_9(3^4)$ 正交试验表设计试验,因素水平见表 1。试验结果见表 2,3。

表 1 因素水平表

水平	A	B	C	D
	氮酮/mL	卡波姆 940/g	丙二醇/mL	无水乙醇/mL
1	1	0.5	10	10
2	2	1	12	20
3	4	2	15	30

表 2 正交试验结果($n=3$)

No.	室温黏度	体表黏度	触变性	室温屈服值	体表屈服值	综合评分
1	55	95	2 610	140	408	5.31
2	1 090	1 125	8 370	4 500	5 080	33.93
3	3 215	2 660	25 470	16 200	10 200	98.48
4	75	55	7 470	135	120	12.67
5	1 145	1 410	7 380	5 400	6 850	36.37
6	2 820	2 500	23 580	15 550	12 030	93.17
7	105	80	2 700	400	145	5.81
8	1 030	131 0	4 500	5 200	6 750	30.43
9	2 975	2 510	13 770	14 500	11 000	76.61

注:室温黏度和室温屈服值分别为室温下测得值;体表黏度和体表屈服值分别为体表皮肤平均温度(32℃)下测得值;触变性为室温下测得值。

表 3 方差分析

因素	偏差平方和	F	显著性
A	166.970	3.179	$P < 0.05$
B	10 415.843	198.295	
C	52.527	1.000	
D	92.437	1.760	
误差	52.53		

注: $f=2; F_{0.05(2,2)} = 19.0$ 。

2.4.2 评价指标与测定方法^[5]

2.4.2.1 黏度的测定 用 NDJ-1 型旋转黏度计测定各基质处方的黏度。

2.4.2.2 触变性的测定 取供试品适量,照黏度测定法用 NDJ-1 型旋转黏度计测定。首先,逐渐增大旋转黏度计的转速,记录各转速下的黏度;再依次减小旋转黏度计的转速,同时记录各转速下的黏度。照假塑性流体公式 $D = Sn/\eta n$ (D 为切变速度, ηn 为表观黏度随切变速度的改变而改变, Sn 为切变应力),计算切变应力。以 Sn 为横轴, D 为纵轴,绘制流变曲线见图 1,确定流体性质,计算各基质流变曲线中上升曲线和下降曲线之间所夹的面积,即为触变性。曲线之间所夹的面积采用 Origin 7.5 绘图软件计算求得。

2.4.2.3 屈服值的测定 将不同温度下绘制的流变曲线的上升曲线延伸与横轴相交,取与横轴相交的切变应力值记为屈服值。

2.4.2.4 综合评分计算方法 根据各指标对基质质

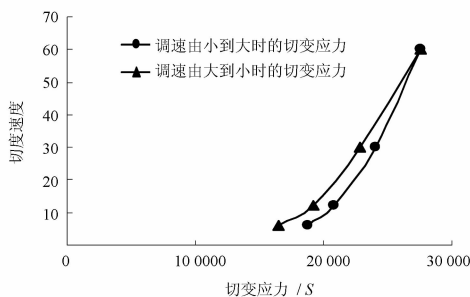


图 1 测定样品流变曲线

重要性,分别赋予一定的权重,其中室温下基质黏度和室温下基质屈服值权重系数分别赋予 0.2、体表温度下基质黏度和体表温度下基质屈服值权重系数分别赋予 0.1、室温下基质触变性权重系数赋予 0.4。综合评分 = (室温黏度 $\times 0.2/3 215$) + (体表黏度 $\times 0.1/2 660$) + (触变性 $\times 0.4/25 470$) + (室温屈服值 $\times 0.2/16 200$) + (体表屈服值 $\times 0.1/12 030$)

由直观分析可知,4 个因素对凝胶剂综合指标的影响顺序为 $B > A > D > C$ 。即为 $A_2 B_3 C_3 D_3$ 。经方差分析可知, B 因素对凝胶剂基质质量有显著性影响,而 A, C, D 无显著性影响。因此,天山雪莲凝胶剂优选基质处方为氮酮 2 mL,卡波姆 9 402 g,丙二醇 30 mL,无水乙醇 30 mL,三乙醇胺适量,加蒸馏水至 100 mL。

2.4.3 验证试验

按优选处方的比例进行 3 批样品的验证试验,



结果,所确定的优选处方配比适宜,重复性较好。表明该基质处方合理、稳定可行,结果见表 4。

表 4 凝胶剂优化工艺验证试验

样品	室温黏度	体表黏度	触变性	室温屈服值	体表屈服值
090511	3 102	2 603	24 860	15 831	11 234
090512	2 985	2 542	25 303	16 012	10 985
090513	3 026	2 594	24 736	15 689	11 076

3 讨论

卡波姆是常用的水溶性凝胶基质,根据其聚合度的不同,有各种规格。如 Carbopol 910,934,934p,940,941,954,971p,974P,980,981 以及 CarboPol 1342,1382,2984,5984 等。其中卡波姆 940 凝胶的流变性质受离心、研磨、加温或长期放置的影响不大,常用质量分数为 0.1%~3%。本试验通过进一步的预试验确定卡波姆 940 为天山雪莲凝胶剂的基质。处方中丙二醇作为保湿剂,可使卡波姆在水中溶胀的更好,其常用范围为 1%~70%,最适范围 10%~15%;处方中无水乙醇应用于外用制剂不仅具有溶解活性成分的作用,同时,在一定程度上可以起到抑菌和促渗作用,此外,还具有一定的消泡作用,使凝胶外观更透明。凝胶基质 pH 对基质黏度有较大影响,依据皮肤耐受 pH 4~9,因此,结合单

因素试验结果,综合考虑,确定基质 pH 6.5 左右。

本实验依据凝胶剂的流变学特性,采用综合评价法,从影响凝胶剂质量的基质黏度、触变性及屈服值对处方进行了优化,达到了多指标全面客观综合评价基质质量的目的,优化处方制得的天山雪莲凝胶剂均匀透明,黏度适中,触变性良好,为天山雪莲凝胶剂研究的合理性提供了一定的依据。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2005:36
- [2] 麦军利.雪莲注射液的临床应用[J].中草药,1999,30(增刊):214.
- [3] 卫生部药品标准.第十七分册[S].WS3-B-3334-98,254.
- [4] 王芊,曾玲,沈文华.丹参酮凝胶剂的研制及质量控制[J].中国现代应用药学杂志,2006,23(1):80.
- [5] 郑俊民.经皮给药新剂型[M].北京:人民卫生出版社,1997:42.

Formulation optimization of gel matrix of *Saussurea involucrate* by orthogonal design

HUANG Xianhui¹, XING Jianguo², WANG Xinchun^{1,3*}, LU Ping¹, CHEN Weijun³

(1. College of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang 832002, China;

2. Xinjiang Institute of Meteria Medica, Urumqi 830004, China;

3. First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Xinjiang 832008, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation of gel matrix of *Saussurea involucrate*. **Method:** The formulation of gel containing carbopol, azone, trimethylene glycol and alcohol was optimized by orthogonal design with evaluation indexes such as consistency in room temperature, consistency of average temperature of skin, yield value and rheopexy in room temperature. **Result:** The optimal proportion of matrix components was made from carbopol-azone-trimethylene glycol-absolute alcohol (2.0:2.0:15.0:30.0). **Conclusion:** The optimal formulation of *S. involucrate* gel based the optimal formulation is well-distributed and transparent, it has proper consistency and well rheopexy.

[Key words] *Saussurea involucrate*; gel; matrix formulation

doi: 10.4268/cjcm20101405

[责任编辑 周驰]