

# 制艾软膏的制备工艺研究

陈桂红\*, 李玉兰, 王美华(深圳市宝安区西乡人民医院, 广东深圳 518102)

中图分类号 R284.2;R283.621 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1374-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.11

**摘要** 目的:研究制艾软膏的制备工艺。方法:以加水量、提取时间、醇沉浓度为考察因素,以阿魏酸含量和干膏率的综合评分为评价指标,采用正交试验优选提取工艺;采用单因素试验考察软膏基质、乳化温度、水相基质与药物流浸膏比例,筛选成型工艺。结果:优选的提取工艺为采用水蒸气蒸馏法提取艾叶、细辛和桂枝中的挥发油,其余药材用水提取2次,分别加水10、8倍量,提取2、1.5 h,再用50%乙醇沉淀24 h。成型工艺为取药物流浸膏15 g,制备O/W型软膏;水相为甘油5 g、蒸馏水30 ml,油相为白凡士林25 g、羊毛脂12.5 g、液体石蜡12.5 g,乳化剂为十二烷基硫酸钠2 g,透皮促进剂为氮酮2 g。药物流浸膏、乳化剂加入水相,透皮促进剂加入油相,两相分别置80℃水浴中熔融,将水相缓缓加入油相中,边加边搅拌,膏体凝固前加入挥发油,搅拌至混合均匀,冷却至室温。结论:所选提取工艺和成型工艺合理、可行,制得的制剂稳定性好。

**关键词** 制艾软膏;制备工艺;乳化法

## Study on Preparation Technology of Zhiai Ointment

CHEN Gui-hong, LI Yu-lan, WANG Mei-hua (Shenzhen Baoan District Xixiang People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518102, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the preparation technology of Zhiai ointment. METHODS: The orthogonal test was used to optimize the extraction technology with the amount of water, extraction time and alcohol precipitation concentration as factors using the comprehensive score of ferulic acid content and dry extract yield. The forming process was investigated by screening ointment matrix, emulsification temperature and ratio of water phase matrix to fluid extract with single-factor test. RESULTS: The optimal condition of extraction was as follows: the volatile oils were extracted from *Artemisia argyi*, *Asari Radix et Rhizoma* and *Cinnamomum cassia* by steam distillation method; other medicinal materials were extracted with 10 and 8 times of water for 2 times, lasting for 2 and 1.5 h, and the concentration of alcohol precipitation was 50% for 24 h. The forming process technology of O/W ointment was as follows: raw materials fluid extract 15 g; glycerol 5 g and distilled water of 30 ml as water phase; white vaseline 25 g, lanolin of 12.5 g, liquid paraffin of 12.5 g as oil phase; sodium dodecyl sulphate 2 g as emulsifier; azone 2 g as penetration enhancer. Medicine fluid extract and emulsifier were added into water phase, and penetration enhancer also added into oil phase. Through the emulsion process, the water phase and oil phase were melted in the water bath at 80℃; water phase were slowly added into the oil phase and stirred; volatile oils were added into mixture before paste solidified, stirred thoroughly and cooled to room temperature. CONCLUSION: Optimized extraction technology and forming technology is reasonable and feasible, and Zhiai ointment is stable.

**KEY WORDS** Zhiai ointment; Preparation technology; Emulsification

制艾软膏由我院临床验方改进制成,由制川乌、艾叶、细辛、当归尾、桂枝组成,具有祛风散寒、温经通络、活血止痛之功效,用于缓解腰椎间盘突出症患者的腰腿痛症状。为制备出合格的制艾软膏,笔者对其制备工艺进行了研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DZF-6050 真空恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);LXJ-II B 离心机(上海安亭科学仪器厂);DK-S28 电热恒温水箱(上海森信实验仪器厂);1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);KQ3200E 超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)。

### 1.2 药材

制川乌、艾叶、细辛、当归尾、桂枝药材均购于深圳市药材

公司,经广东药学院张纪新副教授鉴定均符合《中国药典》规定。

### 1.3 试剂

甘油(成都市科龙化工试剂厂);白凡士林(西安力生福利化工厂);羊毛脂(上海华亭羊毛脂厂);液体石蜡(广州雨廷化工有限公司);十二烷基硫酸钠(天津市大茂化学试剂厂);氮酮(南京龙潭精细化工厂);阿魏酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:0726-200208)。

## 2 方法与结果

### 2.1 提取工艺的研究

依据处方分析,并参考文献<sup>[1-5]</sup>,确定本方有效部位提取工艺路线为:先用水蒸气蒸馏法提取方中艾叶、细辛、桂枝的挥发油:加10倍量水,浸泡2 h,水蒸气蒸馏5 h,得到的挥发油收率约为1.0%;再用水提醇沉法提取其余药材,醇沉时间为24 h。

\* 主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药品质量控制。电话:0755-27956139。E-mail:cgh616@yeah.net

## 2.2 正交试验优选水提醇沉法提取药材

根据笔者经验和预试验,选取加水量(A)、提取时间(B)、醇沉浓度(C)为考察因素,以阿魏酸含量及干膏率为评价指标,采用加权平均法进行综合评价。考虑到总固体物与有效成分提取率并不一定呈正比例关系,因此干膏率权重系数定为0.3,阿魏酸含量权重系数定为0.7。综合评分=(阿魏酸含量/最大阿魏酸含量)×100×0.7+(干膏率/最大干膏率)×100×0.3。因素水平见表1。

表1 因素水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A,倍	B,h	C,%
1	10,10	2,1.5	70
2	10,8	2,1	60
3	8,8	1.5,1	50

## 2.3 阿魏酸含量测定

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:LichroCART RP-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.085%磷酸溶液(17:83, V/V);检测波长:316 nm;柱温:35 °C;进样量:10 μl。理论板数按阿魏酸峰计算应不低于5 000。

2.3.2 供试品溶液的制备 取正交试验下提取液适量,浓缩至适当体积(1 ml/1 g药材),得药物流浸膏。精密称取药物流浸膏5 g,置100 ml量瓶中,加70%甲醇近刻度,超声20 min(功率:150 W,频率:40 kHz),放冷,定容;精密吸取5 ml,置50 ml量瓶中,加70%甲醇定容,即得。

2.3.3 对照品溶液的制备 精密称取阿魏酸对照品12.16 mg,置100 ml量瓶中,加70%甲醇溶解、定容;精密吸取5 ml,置50 ml量瓶中,加70%甲醇稀释至刻度,即得。

2.3.4 标准曲线的制备 精密吸取阿魏酸对照品溶液5、10、15、20、25、30 μl,注入液相色谱仪,测定。以阿魏酸进样量(x, μg)为横坐标,峰面积积分值(y)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程为 $y=6\ 143.98x-9.61$ ( $r=0.999\ 7, n=6$ )。结果表明,阿魏酸进样量在0.060 8~0.364 8 μg范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

## 2.4 干膏率的测定

精密量取正交试验下各提取液50 ml,置于已烘干至恒质量的蒸发皿中,将蒸发皿于100 °C水浴上挥干水分,再置烘箱中于105 °C干燥至恒质量,按下式计算干膏率:干膏率=干膏质量×体积倍数/药材质量×100%。

## 2.5 正交试验结果

按表1中安排进行试验,照“2.3”、“2.4”项下方法测定阿魏酸含量和干膏率,并进行综合评分。正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

由表2、表3可知,各因素对提取工艺的影响程度为醇沉浓度>加水量>提取时间,其中,醇沉浓度对提取工艺有显著性影响( $P<0.05$ )。最佳提取工艺为A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub>,即提取2次,分别加水10、8倍量,提取2、1.5 h,然后用50%乙醇沉淀。

## 2.6 工艺验证试验

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

编号	因素			阿魏酸含量, mg/g	干膏率, %	综合评分
	A	B	C			
1	1	1	1	1.51	16.32	70.37
2	1	2	2	1.73	17.52	79.11
3	1	3	3	2.05	20.23	93.06
4	2	1	2	1.85	18.34	84.09
5	2	2	3	2.14	21.02	97.02
6	2	3	1	1.63	17.22	75.45
7	3	1	3	2.05	23.34	97.06
8	3	2	1	1.52	15.65	69.84
9	3	3	2	1.66	16.12	75.02
K <sub>1</sub> 均值	81.36	83.98	72.12			
K <sub>2</sub> 均值	86.19	81.30	79.86			
K <sub>3</sub> 均值	80.63	81.56	96.21			
R	5.56	2.68	24.09			

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	45.72	2	22.86	3.23	
B	17.39	2	8.70	1.23	
C	890.09	2	445.04	62.97	<0.05
误差	14.14	2	7.07		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

按处方称取同一批药材适量,共3份,根据上述最佳工艺进行提取,并测定阿魏酸含量及干膏率。结果,每1 g样品平均含阿魏酸2.23 mg,干膏率为24.83%,均高于正交试验结果最高值,表明选取的工艺稳定、可行。

## 2.7 成型工艺的研究

2.7.1 软膏基质的筛选 已有研究<sup>[5-6]</sup>表明,乳剂基质应用于中药软膏剂中,较油脂性基质或水溶性基质更利于药物的释放和穿透,同时人体皮肤耐受性也更好。因此,本研究选定O/W型乳剂作为本品基质进行成型工艺研究。水相:甘油10%、蒸馏水90%;油相:白凡士林50%、羊毛脂25%、液体石蜡25%;乳化剂:十二烷基硫酸钠,用量为基质总量2%,加入水相中;透皮促进剂:氮酮,用量为基质总量2%,加入油相中。按不同比例组成数个配方,制备空白软膏剂,通过离心试验法(转速:300 r/min)筛选基质配方,结果见表4(表中“-”代表软膏基质外观性状一般,“+”代表软膏基质外观性状好)。

表4 软膏基质筛选结果(n=3)

Tab 4 Selection results of ointment matrix(n=3)

离心时间, min	配方组成(m/m)		
	水相-油相(3:2)	水相-油相(1:1)	水相-油相(2:3)
15	+	+	+
30	-	+	+
45	-	+	+

2.7.2 乳化温度的考察 将已加入乳化剂的水相与已加入氮酮的油相分别置恒温水浴箱中,以不同温度熔化,将水相缓缓加入油相中,保持搅拌均匀,考察不同乳化温度对制剂稳定性的影响,结果见表5(表中“-”代表软膏外观性状变差,“+”代表软膏外观性状好)。

表5 软膏乳化温度试验结果( $n=3$ )Tab 5 Results of emulsification forming temperature test for ointment( $n=3$ )

离心时间,min	乳化温度,℃		
	70	80	90
15	+	+	+
30	-	+	+
45	-	-	-

2.7.3 水相基质与药物流浸膏比例的考察 以软膏性状为指标,考察药物与基质不同比例对软膏稳定性的影响,结果见表6(表中“-”代表软膏外观性状变差,“+”代表软膏外观性状好)。

表6 水相基质与药物流浸膏比例试验结果( $n=3$ )Tab 6 Proportion of ointment to matrix ( $n=3$ )

离心时间,min	水相基质与药物流浸膏的比例(甘油:水:药物流浸膏,m/m/m)		
	10:70:20	10:60:30	10:50:40
15	+	+	+
30	+	+	-
45	-	-	-

根据表4~表6结果,确定软膏基质配方为水相、油相比为1:1,乳化成型温度为80℃,药物流浸膏与水相基质比为30:70。制艾软膏最佳成型工艺条件为:药物流浸膏15g;水相:甘油5g、蒸馏水30ml;油相:白凡士林25g,羊毛脂12.5g,液体石蜡12.5g;乳化剂:十二烷基硫酸钠2g;透皮促进剂:氮酮2g。药物流浸膏、乳化剂加入水相,氮酮加入油相,通过乳化法,将水相、油相分别置于80℃水浴中熔融,将水相缓缓加入油相中,边加边搅拌,膏体凝固前加入“2.1”项下所提挥发油,搅拌至混合均匀,冷却至室温,即得。经检查,所得软膏稳定性较好,且膏体细腻、光滑,黏稠度及涂展性均较好,易于洗除。

### 3 讨论

软膏剂在化学药中应用较为广泛,制剂技术及质控标准也较为成熟<sup>[7-8]</sup>,但中药软膏剂,尤其是医院软膏制剂的药剂学及药理学等研究较为薄弱<sup>[9-10]</sup>。近年来,中医的内病外治手段逐渐被重视,中药软膏剂是实现这一目标的有效途径,这也是近年来中药软膏剂的重点研究和方向之一,如制艾软膏所针对的腰椎间盘突出引起的腰腿痛症状<sup>[11]</sup>,因此本研究有着较强的现实意义。

乳剂型基质由于乳化剂的表面活性作用,对水、油均有一定的亲和力,可保证软膏中药物有较好的释放和穿透。油性基质易于涂布且对皮肤有保护作用,羊毛脂、液体石蜡主要用于调节软膏的黏稠度和涂展性,甘油主要用于保温。

软膏剂中乳化剂用量一般与制剂稳定性呈正相关。本研

究中发现,乳化剂十二烷基硫酸钠用量为基质用量2%时较适宜,再增加用量对制剂稳定性无明显影响,表明此用量已可保证软膏的均匀性乳化效果。

软膏剂中挥发油的加入一般也可考虑加入油相中熔融成型,但考虑到制艾软膏的乳化温度较高(80℃)、时间较长且在搅拌状态下进行,易致挥发油损失,因此改在软膏凝固成型前加入,可充分保证制剂质量。

制艾软膏的处方中含毒性药材制川乌,笔者已对其中单酯及双酯型生物碱成分进行了初步研究,今后将对代表性毒性成分如乌头碱和有效成分如苯甲酰乌头碱建立质控指标,以保证制剂安全性和有效性。

软膏剂的释放度研究对于其质量评价意义重大,同时此质控方法处于技术前沿,难度较大。笔者将采用透析袋放置样品、溶出介质中添加表面活性剂与转篮试验法相结合研究制艾软膏的释放度,深入探讨其药剂学性质,为其应用开发奠定基础。

### 参考文献

- [1] 华玉玲,贺祝英,张建玲,等.中药软膏剂制备方法的研究进展[J].贵阳中医学院学报,2008,30(2):66.
- [2] 鲁争,鲁玉,左杰,等.艾叶挥发油提取工艺研究[J].时珍国医国药,2011,22(2):389.
- [3] 魏金海,胡利华,安芳,等.正交实验法优选细辛挥发油的提取工艺[J].山西医药杂志,2009,38(2):169.
- [4] 万里江,范正达,唐风雷,等.桂枝挥发油的提取及抗菌试验的考察[J].海峡药学,2008,20(12):32.
- [5] 王利胜,李惠琴.中药软膏剂药剂学研究概述[J].时珍国医国药,2000,11(4):363.
- [6] 游燕.中药软膏剂制备及质量控制研究进展[J].亚太传统医药,2010,6(8):150.
- [7] 陆林杰,王雪,郑明贵.复方赛庚啶乳膏的制备及质量控制[J].中国药房,2008,19(10):724.
- [8] 张洁,张松,张清.肤美松乳膏的制备及质量控制[J].中国药房,2008,19(7):534.
- [9] 于思源.中药软膏剂现存问题及解决方案的研究[J].环球中医药,2008,1(5):45.
- [10] 李春来,于宏.关于提高医院软膏制剂质量的几点见解[J].中国医药研究,2005,3(3):211.
- [11] 高扑香.腰腿痛的中医外治及辨证施护[J].当代护士,2011(8):117.

(收稿日期:2012-05-07 修回日期:2012-08-30)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅