

正交试验优化复方体外培育牛黄凝胶的处方工艺^Δ

程璐^{1*},宋志龙¹,熊鑫¹,伍彬^{2#}(1.武汉市中西医结合医院药学部,武汉 430022;2.重庆医药高等专科学校药学院,重庆 401331)

中图分类号 R283;R986 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)10-1396-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.30

摘要 目的:优选复方体外培育牛黄凝胶的制备工艺。方法:以超声功率、超声时间与间歇时间比、超声总时间为考察因素,以离心稳定性常数(K_E)为评价指标,正交试验优化超声乳化工艺;采用超声乳化法将丹皮酚、盐酸小檗碱、桉油制成O/W型乳剂,将体外培育牛黄粉末加入O/W型乳剂中研匀,再与卡波姆(940)凝胶基质混合均匀制成凝胶剂。以卡波姆(940)、甘油、三乙醇胺处方中用量为考察因素,以成形性等制剂评分及体外释放度组合的综合评分为指标,正交试验优化凝胶剂处方;对优化处方所制凝胶剂进行验证试验、稳定性考察及胆红素的含量测定。结果:超声乳化最优工艺为超声功率450 W、超声时间与间歇时间比2:1、超声总时间5 min;最优凝胶剂处方为卡波姆(940)0.5%、甘油15%、三乙醇胺0.20% (g/100 g);验证试验中 K_E 均值为0.175、制剂综合评分均值为98.67(RSD<2%, $n=3$),稳定性试验中制剂外观无明显变化,胆红素占标示含量平均值为100.8%。结论:优化的凝胶剂处方及制备工艺可行,所制凝胶剂稳定性好、质量可控。

关键词 复方体外培育牛黄凝胶;超声乳化工艺;处方优化;正交试验;胆红素

Optimization of the Formulation and Technology of Compound Bovis Calculus Sativus Gel by Orthogonal Test

CHENG Lu¹, SONG Zhilong¹, XIONG Xin¹, WU Bin²(1.Dept. of Pharmacy, Wuhan Integrated Traditional & Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, China; 2.School of Pharmacy, Chongqing Medical College, Chongqing 401331, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of Compound bovis calculus sativus gel. METHODS: The ultrasonic emulsifying technology was optimized by orthogonal test using ultrasonic power, ratio of ultrasonic time to interval time, total ultrasonic time as factors, using centrifugal stability constant (K_E) as index. Ultrasonic emulsifying method was applied to prepare O/W emulsions using paeonol, berberine hydrochloride and eucalyptus oil; then calculus bovis sativus powder was added into O/W emulsions, and then mixed with carbomer (940) gel matrix to prepare gel. The formulation of gel was optimized by orthogonal test with the amount of carbomer (940), glycerol and triethanolamine as factors, using compactibility score, comprehensive score of release rate *in vitro* as index. Validation test, stability test and content determination of bilirubin were conducted for gel prepared by optimized technology. RESULTS: The optimal ultrasonic emulsifying technology was as follows as ultrasonic power 450 W, ratio of ultrasonic time to interval time 2:1, and total ultrasonic time 5 min. The optimal formulation of gel was as follows as carbomer (940) 0.5%, glycerol 15%, triethanolamine 0.20% (g/100 g). The average of K_E of validation test and average comprehensive score were 0.175 and 98.67 (RSD<2%, $n=3$); the appearance of the preparation had no obvious change in stability test, and average percentage of bilirubin in labeled content was 100.8%. CONCLUSIONS: The optimal formulation and preparation technology of gel is feasible, and the prepared gel is stable and controllable in quality.

KEYWORDS Compound bovis calculus sativus gel; Ultrasonic emulsifying technology; Formulation optimization; Orthogonal test; Bilirubin

牛黄在我国具有3 000多年的药用历史,历代医书中都对其功能和主治有详细的记载,近年来多将牛黄应用于外用制剂,发挥其清热解毒、抗菌消炎的作用^[1]。凝胶剂为透明的半固体制剂,质地均匀细腻,给药方便,能增加药物与皮肤的接触时间,可以避免口服给药存在的首关效应和胃肠道不良刺激;且稳定性好、无油腻感,适合用于皮肤、黏膜及腔道给药。复方体外培育牛黄凝胶剂由体外培育牛黄、桉油、丹皮酚、盐酸小檗碱等中药或中药有效成分组成,具有清热解毒、活血祛

瘀、抗菌消炎的功效,用于治疗痤疮。在本文中,笔者采用超声乳化法制备O/W型乳剂分散于卡波姆(940)凝胶基质中,以成形性、涂展性、均匀性为指标,通过正交设计优选体外培育牛黄凝胶剂(每100 g凝胶中含体外培育牛黄1 g)的制备工艺。

1 材料

1.1 仪器

Biosafes900-92 超声波细胞粉碎机(赛飞中国有限公司); UV2600 紫外分光光度计(日本岛津公司);快速恒温数显水箱(常州国华电器有限公司);BP211D 电子天平、PB-21 酸度计(德国赛多利斯公司);NDJ-8S 数字式黏度计(上海昌吉地质仪器有限公司);TGL-16G 高速台式离心机(上海安亭科学仪器有限公司);HJ-2 双头磁力加热搅拌器(江苏金坛市白塔金昌实验仪器有限公司);KQ-300DE 型医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪

^Δ 基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会2014年度医疗卫生科研项目(No.WX14C06)

* 主管药师,硕士。研究方向:药品检验、天然药物。E-mail: chenglu19810620@163.com

通信作者:副教授,硕士。研究方向:药物包合技术。电话: 023-61969198

器有限公司);ZB-IB型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)。

1.2 药品与试剂

体外培育牛黄(武汉健民大鹏药业有限公司,批号:140503,胆红素含量:40%);胆红素(中国食品药品检定研究院,批号:10077-0001,供含量测定用);桉油、卡波姆(940)、甘油、聚山梨酯80、山梨醇甘油酸酯、山梨酸钾等均为药用级,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 乳剂处方筛选

2.1.1 油相的选择 通过文献查阅和预试验筛选发现,采用液体石蜡为油相相对丹皮酚的溶解较好^[2]。以挂壁及乳剂表面油滴情况为指标,确定油相用量为200 g/L。

2.1.2 乳化剂的选择 选取山梨醇甘油酸酯和聚山梨酯80的混合物为乳化剂制备乳剂,油相用量为200 g/L。通过不断调整二者的比例,结果当山梨醇甘油酸酯与聚山梨酯80质量比为2:3时,所制备的乳剂最稳定、外观良好。

2.1.3 乳化剂用量的选择 当油相用量为200 g/L时进行平行试验,对乳化剂用量占处方总质量的2.5%、5%、10%、15%进行优选。结果,当用量为2.5%和5%时乳化不完全,所制乳剂表面有油滴,静置后分层速度快;当用量为15%时所制乳剂太黏稠;当用量为10%时所制乳剂外观最好、最稳定,故确定其为乳化剂用量。

2.2 初乳处方及制备

2.2.1 处方 液体石蜡10 g,丹皮酚0.2 g,桉油0.2 g,山梨醇甘油酸酯2 g,聚山梨酯80 3 g,盐酸小檗碱0.05 g,加水至50 ml。

2.2.2 制备工艺 称取处方量的丹皮酚、桉油、山梨醇甘油酸酯、聚山梨酯80,45℃水浴加热溶于油相中;称取盐酸小檗碱溶于适量热水中,搅拌溶解作为水相;在45℃水浴加热条件下,将水相慢慢加入油相中,同时进行磁力搅拌,搅拌速度1 200 r/min,制成初乳。

2.3 超声乳化工艺优化

将初乳进行探头超声乳化,经预试验初步确定超声乳化的条件为:超声功率360~540 W,超声时间与间歇时间比为2:1、1:1、1:2,超声总时间1~5 min。进一步优化如下。

2.3.1 质量评价指标 取制备好的乳剂置于离心管中,4 000 r/min离心(离心半径13.5 cm)15 min。精密量取离心前、后的样品20 μl置于20 ml量瓶中,加水稀释至刻度,在500 nm波长处测定其吸光度,计算稳定性常数 $K_E = |A_0 - A| / A_0$ (A_0 为离心前样品的吸光度, A 为离心后样品的吸光度)^[3]。

2.3.2 正交试验设计 以超声功率(A)、超声时间与间歇时间比(B)、超声总时间(C)为考察因素,以离心稳定常数 K_E 为评价指标,考察各因素对乳剂质量的影响。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

由极差分析可知,各因素对 K_E 的影响大小顺序为 $C > A > B$,其中A和B为主要影响因素,差异具有显著性。根据方差分析得出最优组合为A₂B₃C₃,即超声功率为450 W、超声时间与间歇时间比为2:1、超声总时间为5 min。以此工艺进行验

证试验,结果3次试验的 K_E 分别为0.178、0.175、0.173,均值为0.175(RSD=1.03%, $n=3$)。

表1 超声乳化工艺正交试验因素与水平

Tab 1 Factors and levels of orthogonal test of ultrasonic emulsifying technology

| 水平 | 因素 | | |
|----|-----------|---------------|--------------|
| | A(超声功率),W | B(超声时间与间歇时间比) | C(超声总时间),min |
| 1 | 360 | 2:1 | 1 |
| 2 | 450 | 1:1 | 3 |
| 3 | 540 | 1:2 | 5 |

表2 超声乳化工艺正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test of ultrasonic emulsifying technology

| 序号 | 因素 | | | | K_E |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | A | B | C | D(空白) | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.388 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0.363 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 0.307 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0.205 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.180 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0.336 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 0.171 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0.285 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0.301 |
| \bar{K}_1 | 0.353 | 0.255 | 0.336 | 0.290 | |
| \bar{K}_2 | 0.240 | 0.276 | 0.290 | 0.290 | |
| \bar{K}_3 | 0.252 | 0.315 | 0.219 | 0.266 | |
| R | 0.113 | 0.060 | 0.117 | 0.024 | |

表3 超声乳化工艺正交试验方差分析结果

Tab 3 Analysis results of variance of orthogonal test of ultrasonic emulsifying technology

| 误差来源 | 离均差平方和 | 自由度 | F | P |
|------|--------|-----|----|-------|
| A | 0.023 | 2 | 23 | <0.05 |
| B | 0.006 | 2 | 6 | >0.05 |
| C | 0.021 | 2 | 21 | <0.05 |
| D | 0.001 | 2 | 1 | |

注: $F_{0.05}(2,2)=19$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19$

2.4 凝胶剂处方优化

2.4.1 制剂成形性指标 根据文献[4]考察卡波姆(940)、甘油、三乙醇胺的用量。卡波姆(940)以0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 g为量进行平行试验,溶胀在100 ml纯化水中,根据溶胀结果考察其用量;甘油以5、10、15、20 g为量,其他量不变,根据凝胶外观和性状考察其用量;三乙醇胺以0.10、0.12、0.16、0.20、0.24(g/100 g)为量,根据凝胶外观和性状考察其用量。称取卡波姆(940)撒入适量蒸馏水中,静置过夜,待其溶胀均匀后加入处方量的甘油和适量的三乙醇胺,搅匀;取“2.2”项下制备好的初乳5 g,加入体外培育牛黄(微粉至200目)1 g,研匀,加入空白凝胶基质中,搅匀;防腐剂山梨酸钾用适量纯化水溶解,用量为2.0%^[4],加入上述制备好的凝胶中,加纯化水定量至100 g,即得。以凝胶的成形性、涂展性、均匀性对制剂评分(制剂得分=成形性得分×0.4+涂展性得分×0.3+均匀性得分×0.3),结果见表4。

表4 凝胶考察指标评分表

Tab 4 Index score for gel

| 凝胶考察指标 (权重系数) | 评分标准 | | |
|------------------|--------------|-----------------|----------------|
| | 2~4分 | 5~7分 | 8~10分 |
| 成形性(0.4) | 液化或干涸,表面光滑性差 | 均匀性、细腻性、表面光滑性一般 | 均匀性、细腻性、表面光滑性好 |
| 涂展性(0.3) | 太黏稠或太稀,涂展性差 | 涂展性一般 | 涂展性好 |
| 均匀性(0.3) | 有气泡,成团,不细腻 | 较细腻 | 细腻 |

2.4.2 体外释放度的测定方法 以体外释放度为制剂质量考察指标。参照2015年《中国药典》(四部)第三法^[6],以20%乙醇-生理盐水500 ml为释放介质,预温至(32±0.5)℃,转速100 r/min。取本品3.0 g(含胆红素0.012 g)固定于自制的两层网碟中间[搅拌桨相隔(25±2) mm],立即启动搅拌并计时。由于在本试验中4 h后的释放度未见明显变化,所以释放度考察时间选择4 h,分别于0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 h取样50 ml,并及时补充等体积的温度为(32±0.5)℃的空白释放介质^[7-9]。

(1) 色谱条件与系统适用性试验^[6]。色谱柱:伊利特C₁₈(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-1%冰醋酸(85:15),流速:1.0 ml/min;柱温:30℃;检测波长:450 nm;进样量:20 μl。

(2) 溶液的制备。对照品溶液:精密称取胆红素对照品适量,加入二氯甲烷,制成20 μg/ml,即得。供试品溶液:精密量取样品溶液50 ml,用二氯甲烷振荡提取3次,每次50 ml;合并二氯甲烷液,浓缩,转移至50 ml量瓶中,用0.45 μm滤膜滤过,取续滤液,即得。

(3) 专属性试验。在选定的色谱条件下,取对照品和供试品溶液进样分析。结果胆红素峰形良好、分离完全,辅料对其未见干扰。

(4) 定量限试验。取胆红素对照品溶液稀释制备系列质量浓度的溶液,以信噪比10:1为标准进行测定,计算得其定量限为313.78×10⁻³ μg。

(5) 线性关系考察。精密称取胆红素对照品10.54 mg,置于50 ml量瓶中,加二氯甲烷溶解并稀释至刻度;分别精密量取0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0 ml置于25 ml量瓶中,加二氯甲烷稀释至刻度,摇匀,进样分析。以质量浓度(c)与峰面积(A)回归得线性方程为A=3.58×10⁴c+4.68×10³(r=0.999 5)。结果表明,胆红素检测质量浓度线性范围为4.22~134.91 μg/ml。

(6) 精密度、稳定性、重复性、准确度试验。按相关要求进行操作,结果精密度试验中峰面积的RSD=0.58%(n=6);稳定性试验中峰面积的RSD=0.96%(n=7),说明供试品溶液在24 h内稳定;重复性试验含量的RSD=1.32%(n=6);准确度试验中平均加样回收率为98.04%(RSD=1.35%,n=6)。

2.4.3 正交试验设计 以卡波姆(940)、甘油、三乙醇胺的处方用量为3个因素,分别设3个水平,以制剂评分及制剂中胆红素的体外释放度为综合指标进行正交试验,即综合评分=(制剂评分/制剂评分的最大值×0.4+体外释放度/体外释放度最大值×0.6)。因素与水平见表5,正交试验设计与结果见表6,方差分析结果见表7。

由极差分析可知,A因素对结果有显著影响;结合方差分析结果,确定最优处方为A₂B₃C₃,即选用卡波姆(940)、甘油、三乙醇胺的用量分别为1.5%、15%、0.20%(g/100 g)。

2.5 复方体外培育牛黄的处方、制备方法及质量验证

表5 凝胶剂处方优化正交试验因素与水平

Tab 5 Factors and levels of orthogonal test of gel formulation optimization

| 水平 | 因素 | | | |
|----|---------------|---------|-----------------|-------|
| | A[卡波姆(940)],% | B(甘油),% | C(三乙醇胺),g/100 g | D(空白) |
| 1 | 0.5 | 5 | 0.12 | - |
| 2 | 1.5 | 10 | 0.16 | - |
| 3 | 2.5 | 15 | 0.20 | - |

表6 凝胶剂处方优化正交试验设计与结果

Tab 6 Design and results of orthogonal test of gel formulation optimization

| 序号 | 因素 | | | | 指标 | | | | | 综合评分 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|------|-------|-------|
| | A | B | C | D | 成形性 | 涂展性 | 均匀性 | 制剂得分 | 释放度,% | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 45.2 | 46.80 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 5 | 4.3 | 55.4 | 60.33 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 | 8 | 5.9 | 67.1 | 76.37 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 8 | 8 | 8 | 8 | 79.3 | 95.15 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 8 | 7 | 8 | 8.4 | 83.4 | 100 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 8 | 7 | 9 | 8 | 81.7 | 96.87 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 7 | 6 | 7 | 6.7 | 73.4 | 84.71 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 6 | 7 | 5 | 6 | 58.6 | 70.73 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 7 | 8 | 6 | 7 | 71.5 | 84.77 |
| \bar{K}_1 | 61.167 | 75.553 | 71.467 | 77.190 | | | | | | |
| \bar{K}_2 | 97.340 | 77.020 | 80.083 | 80.637 | | | | | | |
| \bar{K}_3 | 80.070 | 86.003 | 87.027 | 80.750 | | | | | | |
| R | 36.173 | 10.450 | 15.560 | 3.560 | | | | | | |

表7 凝胶剂处方优化正交试验方差分析结果

Tab 7 Analysis results of variance of orthogonal test of gel formulation optimization

| 误差来源 | 离均差平方和 | 自由度 | F | P |
|-------|----------|-----|--------|-------|
| A | 1964.099 | 2 | 79.952 | <0.05 |
| B | 192.054 | 2 | 7.818 | |
| C | 364.570 | 2 | 14.840 | |
| D(误差) | 24.566 | 2 | 1.000 | |

注:F_{0.05}(2,2)=19

Note:F_{0.05}(2,2)=19

2.5.1 处方、制备方法 称取处方量的丹皮酚、桉油、山梨醇甘油酸酯和聚山梨醇酯80,45℃水浴加热溶于液体石蜡中,制得油相;称取处方量盐酸小檗碱溶于热水中,搅拌均匀制得水相;在45℃水浴加热条件下,将水相慢慢加入油相,同时磁力搅拌,制成初乳。将初乳在超声功率450 W、超声时间与间歇时间比为2:1、超声总时间为5 min的条件下进行超声乳化,制得乳剂,备用。称取卡波姆(940)撒入适量蒸馏水中,静置过夜,待其溶胀均匀后加入处方量的甘油和适量的三乙醇胺,搅匀;取制备好的乳剂5 g,加入体外培育牛黄(微粉至200目)1 g,研匀,加入适量空白凝胶基质中,搅匀。防腐剂山梨酸钾用适量纯化水溶解,用量为2.0%,加入上述制备好的凝胶中,加纯化水定量至100 g,即得。

2.5.2 初步稳定性试验 参考文献[10],分别考察样品在水浴加热(55℃)、冷藏(4℃)、冷冻(-4℃)、离心(3 500 r/min,离心半径:18.5 cm,30 min)等因素条件下的稳定性。试验结果显示,样品在55℃水浴条件下放置5 h外观无显著变化;在4℃条件下放置5 d外观无显著变化;-4℃条件下放置5 d,样品成冰冻状态;3 500 r/min离心30 min后样品未见分层。

2.5.3 验证试验 按最优处方制备3批凝胶剂(每100 g凝胶剂含体外培育牛黄1 g,其中1 g体外培育牛黄含胆红素约为400 mg)。按“2.4.1”项下方法对制剂进行评分,按“2.4.2”项下方法进行体外释放度试验。验证试验中各指标及综合评分结果见表8。

表8 验证试验结果

Tab 8 Results of validation test

| 批号 | 制剂评分 | 体外释放度, % | 综合评分 | 胆红素含量, mg/g |
|----|------|----------|-------|-------------|
| 1 | 9.4 | 89.5 | 98.76 | 4.2 |
| 2 | 9.6 | 88.4 | 98.85 | 3.9 |
| 3 | 9.7 | 87.1 | 98.39 | 4.0 |

表8结果表明,制剂的处方质量稳定;综合评分均值为98.67,经换算,胆红素含量占标示量平均值为100.8%(RSD均<2%,n=3)。

3 讨论

痤疮是一种细菌感染和炎症反应引起的皮肤病,痤疮丙酸杆菌是其致病菌。其治则,西医主要是抗菌消炎,而中医主要是清热解毒^[11]。体外培育牛黄具清热解毒功效及抗菌消炎作用,已收载于2015版《中国药典》(一部),其功能主治与牛黄一致。2004年发布的《关于牛黄及其代用品使用问题的通知》(国食药监注[2004]21号)明确规定其可替代天然牛黄使用。国内学者选用48种中药进行单味中药抗痤疮丙酸杆菌的研究结果显示,多种中药对痤疮丙酸杆菌高度敏感,其中15种属于清热药,3种属于活血药^[12-13]。故抑制痤疮丙酸杆菌的中药,其作用应符合中医治疗痤疮的清热解毒、活血祛瘀原则,而体外培育牛黄正是符合此原则的中药。夏明静等^[14]观察有抗菌消炎作用的中药有效成分对痤疮丙酸杆菌的抑制作用,结果显示痤疮丙酸杆菌对丁香酚、桉油精高度敏感,对厚朴酚、小檗碱、大黄素、丹皮酚、丹参酮II A等敏感作用优于甲硝唑,故本制剂中选用桉油、小檗碱、丹皮酚等有效成分。

复方中药制剂可提高药物的协同作用,诱导耐药性的可能性也较小,可成为治疗痤疮的非抗生素类、无耐药性的有效制剂。笔者在文献报道的基础上,结合药材来源、稳定性等多种因素考虑,拟定与体外培育牛黄配伍的有效成分为桉油、盐酸小檗碱、丹皮酚。其中,体外培育牛黄具有抗菌消炎作用;桉油的活血功效是通过其行气功效体现的,气能行血,气行则血行,进而促进血液循环、祛除瘀血,且其所含的主要成分桉油精为具有很强的抗痤疮丙酸杆菌作用的中药有效成分;盐酸小檗碱也具有较强的抗痤疮丙酸杆菌作用;丹皮酚具清热凉血、活血祛瘀功效,同样具有较强的抗痤疮丙酸杆菌作用,是牡丹皮中的有效成分。

透皮给药制剂应用于治疗皮肤局部疾病或全身疾病,比其他剂型具有更加安全、有效、稳定和患者依从性好等优点。采用外用药物治疗常见的皮肤病是公认的优选用药方法。痤疮患者皮脂分泌旺盛,不宜用油腻性大的基质。而选用以亲水性凝胶辅料制成的凝胶剂,载药量大;用时涂抹于患处,无油腻感,与皮肤耦合良好,涂抹后无异物感、易清洗;且为半固体,携带、贮存、运输等均较液体制剂方便。

卡波姆是常用的凝胶基质之一,以卡波姆制备的凝胶易

于涂布和洗除,能吸收组织的渗出液,有利于分泌物的排除,又可容纳中药的极细粉、浸膏粉等,比较适用于中药复方制剂的生产^[15]。由于丹皮酚和桉油具有挥发性且难溶于水,故不易直接用卡波姆等基质制备成凝胶^[16],而是应先制成O/W型乳剂,再制成凝胶,以提高药物的溶解度和稳定性。用山梨醇甘油酸酯和聚山梨酯80以最优比例复配作为乳化剂比二者单一使用乳化效果更好。以体外培育牛黄为原料时,其对凝胶的稳定性影响较大,粒度较大的体外培育牛黄粉末会导致凝胶在离心时易于分层。因此,采用微粉化的体外培育牛黄与乳剂研匀后再加入凝胶中,可使体外培育牛黄分散更均匀、制剂更稳定。

参考文献

- [1] 闫焯,赵文静,常惟智.牛黄的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药信息,2013,30(2):114.
- [2] 李世根,谢少玲,苏锡潭.丹皮酚凝胶的制备及质量控制[J].中国药房,2006,17(10):747.
- [3] 刘萍.尼美舒利乳剂剂的制备及体外透皮扩散研究[J].中国药师,2009,12(7):864.
- [4] 郭红叶,闫小平,伊博文,等.均匀设计法优选祛斑凝胶剂基质处方[J].中国中药杂志,2013,38(23):4076.
- [5] 张卫华,聂其霞,张保献,等.黄连解毒凝胶的制备工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(2):11.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:121.
- [7] 柯玲玲,游娟娟,唐直捷,等.阿霉素凝胶体外释放度的测定[J].光谱实验室,2013,30(3):1519.
- [8] 褚克丹,李煌,郑健,等.中药醒鼻温敏凝胶的制备及其体外释放度研究[J].中国中药杂志,2010,35(21):2822.
- [9] 许江江,温琰,陈华敏. HPLC法测定复方小儿退热栓中胆红素的含量[J].江西中医学院学报,2005,17(2):41.
- [10] 康雨彤,贺金华,毛艳. 芩榆烧伤凝胶制备工艺优选[J].医药导报,2013,32(8):1085.
- [11] 吴小红.痤疮发病机理的中西医结合研究现状[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(3):193.
- [12] 石学波,周仁恩,赵一栋.中医药对痤疮的实验研究概况[J].现代中西医结合杂志,2005,14(11):1517.
- [13] 程康.中医药抗痤疮机理研究近况[J].上海中医药杂志,2005,39(2):61.
- [14] 夏明静,曹煜,杨捷,等.22种抗菌消炎中药有效成分对痤疮丙酸杆菌的抑制作用[J].中华皮肤科杂志,2001,34(6):435.
- [15] 叶海娜,张爱玲,何雁.星点设计-效应面法优选妇糜康凝胶剂的基质处方[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):19.
- [16] 刘继勇,韩盈,杨明,等.丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究[J].中国中药杂志,2009,34(21):2730.

(收稿日期:2015-07-23 修回日期:2015-11-27)

(编辑:刘萍)