

提高。

4.2 添加剂作用:谷氨酸小檗碱(Ⅰ)、黄芩甙元磷酸钠盐的磷酸根取代物(Ⅱ)在中性或碱性加热条件下,化合物Ⅰ会离解为季胺盐正离子,与一磷酸根取代的黄芩甙元磷酸钠(Ⅲ)或二取代物的酚负离子生成更难溶于水的复合物,为此分别加入吐温-80 表面活性剂,分别包藏这些药物分子形成胶团,避免其较多机会接触而聚沉。为使灵猫香分散于水,也必须借助吐温-80 的增溶作用。表面活性剂 A 为一高 HLB 值物质,以利于形成更稳定的水包油性体系,也有抑制吐温-80 遇热起昙现象产生,使体系更趋于稳定,也减少生产上不必要的操作步骤。

冰片不溶于水,必须加较高含量的醇(乙醇、甘油等)使其溶解,表面活性剂也有使它形成胶团的作用。由于醇含量高,故必须加入止痛剂苯甲醇。

多羟基化合物葡萄糖对甙类物质有增溶作用。

即使有微量粒子生成,由于有甘油(或缩丙基甲基纤维素)的存在而起助悬作用。

由于胆酸钠、黄芩甙元磷酸钠盐等在酸性介质中会溶解度降低而析出,故试液必须保持弱碱性或中性。通常用柠檬酸调之。

### 5 小结

5.1 注射液呈中性(或弱碱性)的高稳定体系。

5.2 小檗碱、黄芩甙必须经过结构修饰,一为增加药物溶解度,二为减少两者之间的互沉作用,也可抑制二者与山梔提取物之间的互沉作用。

注射剂的药效实验将在以后进行。

致谢:西北大学化学系申法如教授和上海中药一厂朱承伟高级工程师精心指导。

(1994-11-04 收稿)

## W/O/W 型复乳剂软膏基质的研究

黑龙江商学院中药系(哈尔滨 150076)

蒋 竞\* 吕育齐 李津明

张秀娟 郭春梅

**摘 要** 用正交试验法,选用  $L_9(3^4)$  和  $L_8(2^7)$  正交表安排实验,对影响复乳剂的因素及生产工艺条件进行了考察及优选。

**关键词** 软膏 基质 W/O/W 型复乳剂 稳定性

近年来,O/W 和 W/O 型乳剂软膏在化妆品和药品中的应用越来越多,尤其是 W/O/W 型复乳剂,显示出其独特优点。

W/O/W 型复乳剂的内水相以极细微的液滴被分散,同时一些水溶性成分被封在脂肪球内,提高了表观脂肪率,最后形成的复乳非常细腻,应用时皮肤接触感好,较柔软、滑爽、易涂展,又较易于从应用部位洗除,释药

良好,对热稳定性强。本试验对 W/O/W 型复乳剂的基质配方及工艺进行了研究。

### 1 处方优选

1.1 处方(单位:g):A 组:1-固体石蜡、2-凡士林、3-液体石蜡(重质)、4-蜂蜡用量为考察项,5-Span-80 4.0g、6-Span-60 3.0g、7-精制水加至 100.0ml。B 组:8-Tween-80 2.5g、9-丙二醇 2.5g、10-精制水 20.0ml。

\* Address: Jiang Jing, Department of Chinese Materia Medica, Heilongjiang Commercial College, Haerbin

1.2 工艺过程:将 A 组制成初乳(W/O)。取处方中成分 1~6 置适宜容器中加热至约 80℃,高速搅拌(r/min,5000~6000),缓缓加入处方中的 7 约 60ml,使成初乳,80℃保温备用。

将 B 组制成溶液。取 8~10 于 70℃混溶,以 5000~6000r/min 搅拌均匀,保温备用。

制复乳:将 B 组溶液缓缓分次加入到 5000~6000r/min 高速搅拌的初乳中,充分匀化。

1.3 乳剂类型的鉴别<sup>[1]</sup>:初乳鉴别:取少量初乳,于液面上撒入少许苏丹-Ⅲ,溶解后连续相应染为红色。

复乳鉴别:取少量复乳,于液面上撒入少许亚甲蓝,溶解后连续相应染为蓝色(亦可将苏丹-Ⅲ和亚甲蓝分别配成一定浓度的溶液,加入被检乳液中)。

1.4 考查因素说明:根据以往的经验 and 报道,乳化剂的用量一般为乳剂总量的 0.5%~10%,用量大时界面张力降低较大,界面膜密度大,乳剂的粘度也大,此时乳剂易于形成且稳定<sup>[1]</sup>。所以 W/O 型初乳剂的制备中 Spans 表面活性剂的加入量为 7%,经大量实验证明该乳化剂用量在这一范围内效果颇佳。因此,在正交试验的因素中不进行考查,又外水相也相对固定,也不进行考查。主要针对处方中对复乳流变学有影响的几个成分进行考查,因素水平如下。

2 基质处方的选择

2.1 正交试验:见表 1,2。评估标准:乳化状态(均匀细腻)、光泽感、洁白度、稠度、涂展性共 5 项。

2.2 结果分析:直观看 5 号试验综合评分最高,为最佳工艺,即 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>D<sub>1</sub>。

2.3 亲水亲油平衡值(HLB)分析:制 W/O 初乳时,HLB<sub>abcd</sub>计算结果为 4.3。而 Spen-80 和 Span-60 合用的 HLB<sub>合</sub>计算结果为 4.47。可以看出 HLB<sub>abcd</sub>与 HLB<sub>合</sub>相近,因此可以得到乳化完全而且高质量的 W/O/W 型复乳

剂软膏<sup>[2]</sup>。所以说明经上述计算结果证明正交试验的结论是正确的。

表 1 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)因素水平表

| 水平  | 因 素       |          |           |         |
|-----|-----------|----------|-----------|---------|
|     | A<br>固体石蜡 | B<br>凡士林 | C<br>液体石蜡 | D<br>蜂蜡 |
| I   | 8.0       | 10.0     | 30.0      | 8.0     |
| II  | 10.0      | 12.0     | 35.0      | 10.0    |
| III | 12.0      | 14.0     | 40.0      | 12.0    |

表 2 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)试验计划及结果

| 试验号                | 因 素  |      |      |      | 结果    |
|--------------------|------|------|------|------|-------|
|                    | A    | B    | C    | D    | Yi×10 |
| 1                  | 1    | 1    | 1    | 1    | 60    |
| 2                  | 1    | 2    | 2    | 2    | 60    |
| 3                  | 1    | 3    | 3    | 3    | 55    |
| 4                  | 2    | 1    | 2    | 3    | 65    |
| 5                  | 2    | 2    | 3    | 1    | 95    |
| 6                  | 2    | 3    | 1    | 2    | 55    |
| 7                  | 3    | 1    | 3    | 2    | 65    |
| 8                  | 3    | 2    | 1    | 3    | 55    |
| 9                  | 3    | 3    | 2    | 1    | 70    |
| I <sub>j</sub>     | 175  | 190  | 170  | 225  |       |
| II <sub>j</sub>    | 215  | 210  | 195  | 180  |       |
| III <sub>j</sub>   | 190  | 180  | 215  | 175  |       |
| $\overline{I}_j$   | 58.3 | 63.3 | 56.6 | 75.0 |       |
| $\overline{II}_j$  | 71.6 | 70.0 | 65.0 | 60.0 |       |
| $\overline{III}_j$ | 63.3 | 60.3 | 71.6 | 58.3 |       |
| R                  | 13.3 | 10.0 | 15.0 | 16.7 |       |

3 复乳剂基质工艺条件的优选

为使基质质量更加完美,在前述的总体工艺下得到最佳的处方配比后,根据实验中获得的经验和具体情况,进一步深入地对工艺中的乳化温度、搅拌速度、乳化时间及添加方式进行了选择。设计正交试验见表 3。评估指标同前。

表 3 L<sub>8</sub>(2<sup>7</sup>)工艺条件因素水平表

| 水平 | 因 素         |                 |               |          |
|----|-------------|-----------------|---------------|----------|
|    | A           | B               | C             | D        |
|    | 乳化<br>温度(℃) | 搅拌<br>速度(r/min) | 乳化<br>时间(min) | 添加<br>方式 |
| I  | 70          | 5000            | 5             | a 加入 b   |
| II | 80          | 6000            | 10            | b 加入 a   |

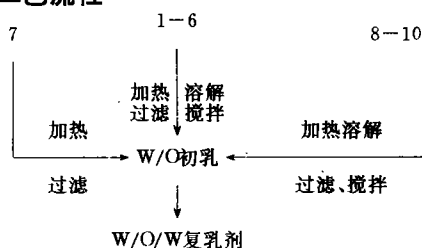
在设计中考虑到乳化温度、乳化时间和搅拌的速度之间可能存在两两交互作用,故选用 L<sub>8</sub>(2<sup>7</sup>)正交表安排试验,考查其中 A×B、A×C、B×C 3 个交互作用,见表 4。

表 4  $L_8(2^7)$  正交试验及结果

| 试验号          | 因 素  |      |      |      |      |      |      | 结果              |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-----------------|
|              | A    | B    | A×B  | C    | A×C  | B×C  | D    | $Y_i \times 10$ |
| 1            | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 70              |
| 2            | 1    | 1    | 1    | 2    | 2    | 2    | 2    | 85              |
| 3            | 1    | 2    | 2    | 1    | 1    | 2    | 2    | 80              |
| 4            | 1    | 2    | 2    | 2    | 2    | 1    | 1    | 90              |
| 5            | 2    | 1    | 2    | 1    | 2    | 1    | 2    | 70              |
| 6            | 2    | 1    | 2    | 2    | 1    | 2    | 1    | 80              |
| 7            | 2    | 2    | 1    | 1    | 2    | 2    | 1    | 80              |
| 8            | 2    | 2    | 1    | 2    | 1    | 1    | 2    | 95              |
| $I_j$        | 325  | 305  | 330  | 300  | 325  | 325  | 320  |                 |
| $II_j$       | 325  | 320  | 320  | 350  | 325  | 325  | 330  |                 |
| $\bar{I}_j$  | 81.3 | 76.3 | 82.5 | 75.6 | 81.3 | 81.3 | 80.0 |                 |
| $\bar{II}_j$ | 81.3 | 80.0 | 80.0 | 87.5 | 81.3 | 81.3 | 82.5 |                 |
| R            | 0    | 3.7  | 2.5  | 12.5 | 0    | 0    | 2.5  |                 |

结果从表 4 可知因素 C 的 R 很大,说明乳化时间的长短十分重要,其次是 B 的 R 也较大,说明搅拌速度对产品乳化有一定的影响,而温度(70~80℃)的变化与加入顺序关系不大。从交互作用看均无显著影响,故最后依据试验结果分析及具体条件,确定工艺为  $A_1B_2C_2D_1$ 。

#### 4 工艺流程



#### 5 加药软膏的制备

用液体石蜡将当归炸之将枯,加入润湿的紫草片刻,离火浸渍,待温度降至 70℃时过滤除渣,补加液体石蜡至处方量,约 70℃保温备用。

将人参总皂甙溶于适量水中,加热至约 80℃按前述基质制备工艺操作,制得粉红亮

泽复乳型软膏。

#### 6 稳定性考查

参考乳剂质量控制方法<sup>[1]</sup>,做以下测定:

6.1 温度法:分别将基质和含药膏体均匀装入密闭容器中填满,置温箱(39±1℃);室温(25±3℃);冰箱(5±2℃)中 30d,其稠度、色泽、均匀性等均无改变,无霉变现象产生。

6.2 离心法:分别将基质和含药膏体 10g 装入带刻度的离心管中,离心(2500r/min) 30min,无破乳分层现象。

#### 7 讨论

7.1 本试验研究的评价指标采用的是综合评分法,可能产生一些误差,拟在今后的研究中采用多项物理化学指标评价,将会选出更完美的复乳剂基质的处方。

7.2 应进一步研究复乳剂基质的释药性能等指标,以便为深入研究复乳剂提供参考。

#### 参考文献

- 1 刘国杰. 药剂学. 北京:人民卫生出版社,1985. 380、391、852
- 2 毕殿洲. 药剂学. 北京:中国医学科技出版社,1989. 54

(1995-05-23 收稿)

### 安徽省高校科技函授部 中医大专招生

经省教委批准继续面向全国招生。本着继承和发展祖国医学,培养具有专业技能的中医人才,选用 12 门全国统编中医函授教材,与当前全国高等教育自考相配合,聘有专家教授进行教学,全面辅导和答疑。凡具有中学程度者均可报名;详情见简章。附邮 5 元至合肥市望江西路 6-008 信箱中函处,简章备索。

邮编 260022 电话 0551 5569396