

金黄凝胶制剂成型工艺研究

唐建兰^{1,2}, 刘承伟^{1,2}, 王丹丹^{1,2}, 陈俊^{1,2}, 丁岗^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧伟^{1,2*}, 江国荣³, 张露蓉³

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 苏州市中医医院中医药研究所, 江苏 苏州 215003

摘要: **目的** 研究金黄凝胶的成型工艺。**方法** 以凝胶剂的成型性、稳定性、失水率、pH 值为指标, 从凝胶基质、保湿剂、黏合剂用量等方面进行成型工艺考察。**结果** 优选成型工艺为卡波姆 1 g 静置溶胀 4 h, 加入甘油 10 g、药粉 4 g, 搅匀后加入三乙醇胺 1 g, 加水至 100 g, 搅匀即得。**结论** 本方法为凝胶剂的研究提供评价标准, 同时为进一步优化金黄凝胶成型工艺提供了基础。

关键词: 金黄凝胶; 卡波姆; 三乙醇胺; 成型性; 稳定性; 失水率

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)02-0207-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.010

Study on modeling process for golden gel

TANG Jian-lan^{1,2}, LIU Cheng-wei^{1,2}, WANG Dan-dan^{1,2}, CHEN Jun^{1,2}, DING Gang^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}, JIANG Guo-rong³, ZHANG Lu-rong³

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New Technology for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

3. Institute of Traditional Chinese Medicine, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215003, China

Abstract: Objective To study the preparation process of golden gel. **Methods** Taking the gel forming properties, stability, water loss rate, and pH value as investigation indexes, the influences of gel matrix, humectants, and binder dosage on gel forming were studied by single factor experiments. **Results** The optimal conditions of preparation process were as follows: 1 g carbopol static swelling for 4 h, adding 10 g glycerol and 4 g drug powder, stirring after adding 1 g triethanolamine, adding water to 100 g, stirring well to obtain the gel. **Conclusion** The method provides the evaluation criterion and basis for the further optimization of the golden gel forming process.

Key words: golden gel; carbopol; triethanolamine; formability; stability; water loss rate

金黄凝胶为江苏康缘药业股份有限公司研发的新药, 组方是苏州市中医院骨伤科的协定处方, 由天花粉、赤芍等 5 味中药组成, 临床用于软组织损伤、骨折早期及骨性关节炎等病症, 尤其对热性肿痛效果较好; 原制剂为油膏, 易引起炎症、起红点等皮疹副反应, 且临床使用不便、不易清洗。

凝胶剂作为一种新型的外用制剂, 适用于皮肤、黏膜及腔道, 具有使用方便、舒适、生物相容性好等多种优点, 可容纳中药复方的极细药粉、提取物

等, 工艺条件不苛刻, 适合中药复方制剂的生产现状, 便于推广应用^[1-2]。本实验系统评价凝胶剂的各项指标, 并进行本方的成型工艺研究, 初步确定制剂成型工艺, 为本方凝胶剂的成型工艺优化奠定基础。

1 仪器与材料

Mettler AE240 电子分析天平, 梅特勒-托利多(上海)有限公司; LDZ5-2 型低速离心机, 北京京力离心机有限公司; HH-6 电热恒温水浴锅, 国华电器有限公司; DGF30/23 II-A 型电热鼓风干燥箱,

收稿日期: 2014-04-22

基金项目: 科技部重大新药创制——现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX09402203)

作者简介: 唐建兰(1988—), 女, 江苏盐城人, 硕士, 从事中药制剂研究工作。Tel: (025)86587935 E-mail: nanjingtjl@163.com

*通信作者 萧伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。

Tel: (0518)81152337/13905136437 E-mail: wzzhz-nj@163.net

南京实验仪器; KQ-500 超声洗涤器, 昆山超声仪器有限公司; PBS-10 pH 计, 赛多利斯。

金黄凝胶提取物, 自制; 卡波姆 940, 武汉银河化工股份有限公司, 批号 20111010; 甘油 (批号 20130105)、丙二醇 (批号 T20111028)、三乙醇胺 (20130110), 国药集团化学试剂有限公司。

2 评价指标建立及测定

2.1 评价指标

《中国药典》2010 年版一部规定凝胶剂应均匀、细腻, 在常温时保持凝胶状, 不干涸或液化。参照相关文献资料^[2-6], 以凝胶剂成型性、光泽性、涂展性、均匀度、稳定性、pH 值为指标, 增加失水率指标, 考察凝胶剂的成型情况等, 同时测定凝胶剂黏度, 确定本凝胶剂的黏度范围。

2.2 稳定性^[2-4]

2.2.1 离心试验 凝胶剂 3 000 r/min 离心 30 min, 观察凝胶剂分层、结块及其他外观变化。

2.2.2 低温试验 凝胶剂密封置冰箱 (−20 ℃) 冷藏 24 h, 观察凝胶剂分层、结块及其他外观变化。

2.2.3 热恒温试验 凝胶剂密封置于 55 ℃水浴锅内 6 h, 观察凝胶剂分层、结块及其他外观变化。

2.3 pH 测定^[5]

分别称取 2 g 凝胶剂, 加纯化水 40 mL, 超声溶解, pH 计测定 pH 值。

2.4 黏度测定

采用 NDJ-5S 旋转黏度计, 根据凝胶剂情况选择不同转子、转速, 20 ℃测量凝胶剂黏度。

2.5 失水率测定^[6]

称定适量凝胶剂放入培养皿中, 记录为 M_0 , 放入烘箱 55 ℃干燥, 每隔 1 h 取出, 放冷, 称定质量, 记为 M_i , 继续干燥至质量不再减失为干燥终点。

分别计算各时刻失水率 (S_i)。以干燥时间 (t) 为横坐标, S_i 为纵坐标, 绘制保湿剂 S_i - t 曲线。

$$S_i = (M_0 - M_i) / M_{\text{湿}}$$

S_i 为 i 时刻失水率, M_0 为干燥前总质量, M_i 为 i 时刻总质量, $M_{\text{湿}}$ 为保湿剂加水的质量

3 方法与结果

3.1 金黄凝胶剂的制备

称取处方量的卡波姆撒于适量水上, 静置溶胀后, 加入处方量的保湿剂、提取物搅匀后, 再加入处方量的三乙醇胺, 加水至处方量, 搅匀即得。

3.2 凝胶剂成型工艺研究

3.2.1 卡波姆用量考察 称取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 g 的卡波姆, 分别撒于水面上, 静置溶胀后, 加入甘油 10 g、干膏粉 4 g 搅匀后, 再加入三乙醇胺 1 g, 加水至 100 g, 搅匀, 即得金黄凝胶。以成型性、稳定性为评价指标, 考察卡波姆用量, 结果见表 1。

表 1 卡波姆用量对制备凝胶的影响

Table 1 Effects of different amounts of carbopol on preparation of gel

序号	卡波姆用量/g	制备凝胶剂情况	黏度/(Pa·s)	稳定性 (离心、低温、热恒温)
1	0.5	不能形成胶体	无法测得	分层
2	1.0	半固体, 表面光滑有光泽, 易涂布, 细腻	76.6	无分层、均匀、外观变化不明显
3	1.5	半固体, 无光泽, 不平整, 易涂布, 较细腻	>100.0	无分层、均匀、外观变化不明显
4	2.0	无光泽, 不平整, 可涂开、黏度较大	>100.0	无分层、均匀、外观变化不明显
5	2.5	无光泽, 不平整, 不均匀, 黏度较大、不易涂布	>100.0	无分层、均匀、外观变化不明显
6	3.0	无光泽, 不平整, 黏度更大, 不均匀更粗糙	>100.0	无分层、均匀、外观变化不明显

结果表明, 卡波姆用量超过 0.5 g 时均能形成凝胶; 卡波姆用量超过 1.5 g 时, 黏度超过 100 Pa·s, 黏度较大不易涂布; 卡波姆用量为 1.0 g 时, 能形成凝胶, 制得凝胶表面光滑有光泽; 且稳定性试验结果显示, 经离心、冷冻、恒温试验后, 该凝胶剂外观均匀不变、且不分层。

3.2.2 保湿剂筛选 分别称取卡波姆 1 g, 平行 4 份, 撒于水面上, 静置溶胀后, 分别不加保湿剂、加 10 g 甘油、甘油-丙二醇 (1:1)、丙二醇搅匀后,

加入干浸膏粉 4 g 搅匀后, 再加入三乙醇胺 1 g, 加水至 100 g, 搅匀, 即得。

以成型性、稳定性、失水率为评价指标, 考察保湿剂种类, 结果见表 2 和图 1。

结果表明: (1) 本凝胶剂需加入保湿剂, 加入保湿剂制得凝胶剂表面光滑有光泽, 易于涂布; 经离心、冷冻、恒温试验后, 加保湿剂的凝胶剂均无分层且外观变化不明显; (2) 甘油组、甘油-丙二醇 (1:1) 组失水速率较为接近, 均低于丙二醇组; 同

表 2 保湿剂对制备凝胶的影响

Table 2 Effects of different amounts of humectants on preparation of gel

序号	保湿剂	制备凝胶剂情况	黏度/(Pa·s)	终点失水率/%	稳定性 (离心、低温、热恒温)
1	—	表面光滑有光泽, 易涂布、流动性较大	49.9	99.30	分层
2	甘油	表面光滑有光泽, 易涂布, 细腻	78.7	88.14	无分层、均匀、外观变化不明显
3	甘油-丙二醇 (1:1)	表面光滑有光泽, 易涂布, 细腻	56.2	90.50	无分层、均匀、外观变化不明显
4	丙二醇	表面光滑有光泽, 易涂布, 细腻	29.6	92.62	无分层、均匀、外观变化不明显

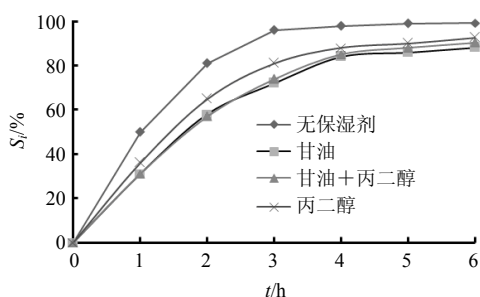


图 1 不同保湿剂失水率曲线

Fig. 1 Water loss rate curves of different humectants

时甘油组终点失水率低于甘油-丙二醇 (1:1) 组。因此以甘油为保湿剂。

3.2.3 甘油用量考察 分别称取卡波姆 1 g, 平行 4 份, 撒于水面上, 静置溶胀后, 分别加入 5、10、15、20 g 的甘油搅匀后, 加入干浸膏粉 4 g 搅匀后, 再加入三乙醇胺 1 g, 加水至 100 g, 搅匀即得。以成型性、稳定性、失水率为评价指标, 考察甘油用量, 结果见表 3 和图 2。结果表明: (1) 制得各凝胶剂表面光滑平整、透明、均匀细腻、易于涂布;

表 3 甘油用量对制备凝胶的影响

Table 3 Effect of different amounts of glycerol on preparation of gel

序号	甘油/g	制备凝胶剂情况	黏度/(Pa·s)	终点失水率/%	稳定性 (离心、低温、热恒温)
1	5	易涂布, 细腻	48.3	94.00	无分层、均匀、外观变化不明显
2	10	易涂布, 细腻	78.7	88.47	无分层、均匀、外观变化不明显
3	15	易涂布, 细腻	91.2	82.43	无分层、均匀、外观变化不明显
4	20	易涂布, 细腻	8.0	76.84	无分层、均匀、外观变化不明显

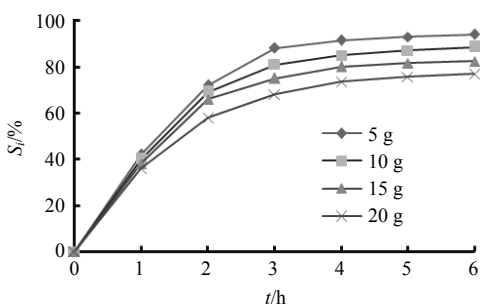


图 2 不同用量甘油失水率曲线

Fig. 2 Water loss rate curves of different amounts of glycerol

经离心、冷冻、恒温试验后, 凝胶剂无分层且外观变化不明显; (2) 随着甘油用量增大, 失水速率、失水率降低, 10、15 g 甘油的失水速率、终点失水率较为接近, 结合成本, 本凝胶剂中甘油用量应高于 5 g。

3.2.4 三乙醇胺用量考察 分别称取卡波姆 1 g, 平行 7 份, 撒于水面上, 静置溶胀后, 分别加入甘油

10 g、干浸膏粉 4 g 搅匀后, 分别加入 0、0.2、0.5、0.8、1.0、1.5、2.0 g 三乙醇胺, 加水至 100 g, 搅匀即得。

以成型性、稳定性、pH 值为评价指标, 考察三乙醇胺用量, 结果见表 4。

结果表明, 本凝胶剂三乙醇胺用量应超过 0.2 g, 否则不能形成凝胶; 三乙醇胺用量超过 2.0 g 后, 凝胶剂颜色变红, pH 值由酸性变为中性甚至碱性; 加入 0.5、0.8、1.0 g 三乙醇胺制剂状态良好、黏度适中, pH 值分别为 5.10、5.61、5.73, 均在 4.5~6.5 (皮肤表面 pH 值) [7]。因此后期应进一步考察 0.5、0.8、1.0 g 三乙醇胺制得凝胶剂状态等。

4 讨论

《中国药典》2010 年版一部规定凝胶剂在常温时保持凝胶状, 不干涸或液化。文献资料中多采用直观判断方法, 本实验采用恒温干燥失重法, 考察不同处方凝胶剂不同时间的失水情况, 根据失水率

表4 三乙醇胺用量对制备凝胶的影响

Table 4 Effects of different amounts of triethanolamine on preparation of gel

序号	三乙醇胺/g	制备凝胶剂情况	黏度/(Pa·s)	pH 值	稳定性 (离心、低温、热恒温)
1	—	不能形成凝胶	无法测得	4.18	—
2	0.2	不能形成凝胶	无法测得	4.65	分层
3	0.5	棕色, 光滑、细腻、可涂开	25.3	5.10	无分层、均匀、外观变化不明显
4	0.8	棕色, 光滑、细腻、可涂开	46.1	5.61	无分层、均匀、外观变化不明显
5	1.0	棕色, 光滑、细腻、可涂开	68.6	5.73	无分层、均匀、外观变化不明显
6	1.5	棕色, 光滑、细腻、黏度略大、可涂开	>100.0	6.45	无分层、均匀、外观变化不明显
7	2.0	棕色至红棕色, 光滑、细腻, 黏度更大、可涂开	>100.0	7.33	—

曲线, 优选出具有较强保湿效果的保湿系统, 确保凝胶剂能够保持凝胶状、不干涸或液化。同时通过测定各凝胶剂的黏度, 结合实际涂抹、制剂成型情况, 初步确定本凝胶剂在 29.6~96.1 Pa·s 均匀、细腻、易于涂布。

芍药苷为本方中主要成分之一, 其不稳定、易水解^[8]。解江纯等^[9]研究表明, 芍药苷在酸性条件下稳定性良好 (pH 值为 5 时稳定性最好, 基本不降解), 在水溶液中已有微弱降解, 随 pH 值增加, 降解越来越严重; 罗娟等^[10]研究表明, 芍药苷对照品在 pH 3~5 的溶液中较稳定, 随着溶液 pH 值的升高, 芍药苷对照品的分解加快。本实验以 HPLC 法测定三乙醇胺用量对芍药苷稳定性的影响, 结果三乙醇胺用量 0.5%~1.5% (pH 5.10~6.38), 芍药苷稳定性良好, 随着溶液 pH 值的升高, 芍药苷量降低加快。

参考文献

- [1] 赖宝林, 王利胜, 张 升. 中药凝胶剂的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 211-214.
- [2] 李 娜, 买尔丹·马合木提. 新疆紫草提取物凝胶剂的

制备及质量考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 14-16.

- [3] 武毅君, 姚 静, 周建平, 等. 姜黄素温敏型纳米凝胶的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2234-2239.
- [4] 朱铁梁, 胡 霞, 张 莉, 等. 黄芩苷温敏凝胶的处方筛选及体外释放研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2164-2167.
- [5] 吴晓松, 何晓敏, 李伟勋, 等. 紫草凝胶剂的制备与质量控制 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(13): 1138-1140.
- [6] 徐文杰. 复方当归痛经宁巴布剂的药学研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2009.
- [7] 马慧军, 朱文元. 皮肤表明酸碱度及其测定方法 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(7): 449-450.
- [8] 闫兴丽, 张建军, 李小燕, 等. 温度对白芍药材、白芍提取物及乾坤清颗粒成品中芍药苷含量稳定性的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 131-133.
- [9] 解江纯, 刘志东, 田 慧. 芍药苷稳定性研究 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 344-345.
- [10] 罗 娟, 呼延玲, 刘晓玲. 溶液 pH 对芍药苷稳定性的影响 [J]. 中国药业, 2011, 20(2): 26-27.