

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.23.010

复方苦参蛇床子止痒乳膏剂制备工艺研究*

李 成¹, 李一兵¹, 方丽丽¹, 李 婷^{2△}, 潘 杰¹, 陈连剑¹

(1. 广东省深圳市中医肛肠医院<福田>, 广东 深圳 518031; 2. 中山大学附属第八医院<深圳福田>, 广东 深圳 518033)

摘要:目的 优选中药复方苦参蛇床子止痒乳膏剂的处方及制备工艺。方法 以复方苦参蛇床子坐浴药浓缩液为水相,根据浓缩液酸碱选择乳化剂类型(离子型、非离子型),筛选乳化剂处方,采用反相快速加入法制备水包油(O/W)型乳膏剂,并对其外观性状、乳滴粒径、离心试验、pH适宜性、耐热试验、耐寒试验进行考察。结果 优选的工艺为以2倍复方苦参蛇床子坐浴药浓缩液为水相,以司盘-60和吐温-60为混合乳化剂,以单硬脂酸甘油酯为辅助乳化剂,以硬脂酸为主要固态油相,固态油相总比例为17.16%。结论 优选的处方及制备工艺所制得O/W型乳膏剂质量合格,性质稳定。

关键词: 中药复方;苦参蛇床子止痒乳膏剂;制备工艺;质量评价

中图分类号:R932;R283

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)23-0044-04

Preparation Process of TCM Compound Sophorae Flavescentis Radix - Cnidii Fructus Antipruritic Cream Preparations

LI Cheng¹, LI Yibing¹, FANG Lili¹, LI Ting², PAN Jie¹, CHEN Lianjian¹

(1. Shenzhen TCM Anorectal Hospital <Futian>, Shenzhen, Guangdong, China 518031; 2. The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat - Sen University <Futian, Shenzhen>, Shenzhen, Guangdong, China 518033)

Abstract: Objective To optimize the prescription and preparation process of traditional Chinese medicine (TCM) compound Sophorae Flavescentis Radix - Cnidii Fructus Antipruritic Cream Preparations. **Methods** The concentrated solution of compound Sophorae Flavescentis Radix - Cnidii Fructus decoction for sitz bath was taken as the water phase. Different emulsifier types (ionic and non - ionic emulsifiers) were selected according to the acidity and alkalinity of the concentrated solution. The prescription of the emulsifiers was screened. The oil - in - water (O/W) cream preparations were prepared by the reverse - phase - rapid - addition method, and their appearance properties, size of emulsion droplet, centrifugation test, pH suitability, heat - resistance test and cold - resistance test were investigated. **Results** The optimal preparation process was as follows: the twice volume of concentrated solution of compound Sophorae Flavescentis Radix - Cnidii Fructus decoction for sitz bath was as the water phase, the Span - 60 and Tween - 60 were as the mixed emulsifiers, the glycerol monostearate was as the auxiliary emulsifier, the stearic acid was as the main solid oil phase, and the total proportion of solid oil phase was 17.16%. **Conclusion** The O/W cream preparations prepared by the optimal prescription and preparation process are qualified and stable.

Key words: traditional Chinese medicine compound; Sophorae Flavescentis Radix - Cnidii Fructus Antipruritic Cream Preparations; preparation process; quality evaluation

湿疹为临床常见疾病,属中医学“湿疮”范畴,是一种过敏性炎症性皮肤病^[1-3],临床特征主要为皮疹多形损害、呈对称状,瘙痒剧烈,病程较长。广东省深圳市中医肛肠医院(福田)名中医李一兵教授根据多年的临床经验,以苦参、蛇床子、地肤子、花椒、白矾^[4-8]组方,具有清热燥湿、止痛止痒、抗菌收敛功效,用于治疗肛周

湿疹、肛周瘙痒及各种瘙痒症。我院常用煎煮法制得汤剂后用于坐浴熏洗患处,疗效较好,但存在不易携带、需长时间坐浴熏洗等缺点。本研究中拟将该中药复方煎煮液制备成中药复方乳膏剂,并优选最佳乳膏辅料处方,为推动我院院内制剂的发展提供参考。现报道如下。

*基金项目:2021年度广东省中医药局中医药科研项目[20212207]。

第一作者:李成,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)lichengwanli@163.com。

△通信作者:李婷,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1037861213@qq.com。

[13] 金鸿宾,董吉,丁一多.超高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中泊沙康唑[J].中国临床药理学杂志,2019,35(24):3241-3243.

[14] WIEDMAN GR, ZHAO YN, PERLIN DS. A Novel, Rapid, and Low - Volume Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole and Other Long - Chain Azole - Class Antifungal Drugs[J]. mSphere, 2018, 3(6):e00623-18.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:466-472.

[16] ALMYROUDIS NG, SUTTON DA, FOTHERGILL AW, et al. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(7):2587-2590.

(收稿日期:2022-05-04;修回日期:2022-07-23)

1 仪器与试药

1.1 仪器

JJ-1 型精密增力电动搅拌器、TG16G 型高速离心机(常州奥华仪器有限公司);DHG-9070A 型鼓风干燥箱(上海悦丰仪器有限公司);S40 型酸度计(瑞士 Mettler Toledo 公司);LT302CT 型电子天平(常熟市天量仪器责任有限公司,精度为 0.01 g);LEICA DMLP 型显微影像系统(德国 Leica 公司)。

1.2 试药

纯化水(实验室自制);硬脂酸、白凡士林、甘油均为药用级,其余试剂均为分析纯;苦参(广东天泰药业有限公司,产地河北,批号为 210701);蛇床子(中山仙逸堂中药饮片有限公司,产地广西,批号为 2105152);花椒(国药控股深圳药材有限公司,产地山东,批号为 201101);白矾(产地浙江,批号为 210701),地肤子(产地江苏,批号为 220201),均购自广州至信中药饮片有限公司。

2 方法与结果

2.1 药液制备

根据中药复方苦参蛇床子坐浴药处方,取苦参、蛇床子、地肤子各 30 g,花椒、白矾各 20 g,按中药饮片常规煎煮方法煎煮 2 次,合并煎液,滤过,取滤液 300 mL,常压加热浓缩至 150 mL,即得制备水包油(O/W)型乳膏剂的水相。经测量,pH 为 3.1。

2.2 乳化剂类型确定

分别按处方量取单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠作为复合离子型乳化剂,另取司盘-60 和吐温-60 作为复合非离子型乳化剂,进行初步筛选,将该药液制备成 O/W 型乳膏剂所需乳化剂类型。处方组成见表 1。

表 1 离子型、非离子型乳化剂处方组成(g)

Tab. 1 Composition of preparations of ionic and non-ionic emulsifiers (g)

名称	离子型处方 1	离子型处方 2	非离子型处方
硬脂酸	12.00	16.00	12.00
单硬脂酸甘油酯	4.50	4.50	4.50
凡士林	8.00	10.00	8.00
液体石蜡	8.00	0	8.00
三乙醇胺	0.45	0.45	0
十二烷基硫酸钠	0.40	0.40	0
司盘-60	0	0	0.66
吐温-60	0	0	3.50
尼泊金乙酯	0.10	0.10	0
山梨酸	0	0	0.10
甘油	10.00	10.00	10.00
中药浓缩液	56.55	58.55	53.24

上述 3 份处方均采用反相快速加入法,即取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、凡士林、液体石蜡、三乙醇胺(或司盘-60、吐温-60)、尼泊金乙酯(或山梨酸)作为油

相,加热熔融,温度保持 75~80℃;另取甘油、中药浓缩液作为水相,加热至 75~80℃,并略高于油相温度。在搅拌时快速将水相一次性倾入油相中,再快速均质搅拌 3~5 min,然后适当慢速搅拌至冷却凝固,即得。结果离子型处方 1 和离子型处方 2 的成品均有颗粒感,呈液体状,不呈乳膏状;非离子型处方的成品呈乳膏状,涂抹均匀。故该中药浓缩液适宜与非离子型乳化剂配伍。

2.3 非离子型乳化剂处方筛选

为确定油相固态成分脂肪酸和脂肪醇的用量、乳化剂及固态油相的用量、脂肪醇中十六醇与十八醇是否适宜本复方乳膏,设计 6 份处方进行筛选,制备方法均为反相快速加入法,详见表 2。其中,处方 1 和处方 2 的固态油相均为硬脂酸,区别在于乳化剂用量不同;处方 3 和处方 4 的区别在于固态油相不同;处方 5 和处方 6 的固态油相均为醇类,区别在于处方 5 为十六醇,处方 6 为十八醇。

表 2 非离子型乳化剂处方组成(g)

Tab. 2 Composition of preparations of non-ionic emulsifiers (g)

名称	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6
硬脂酸	12.00	12.00	10.00	0	0	0
十六醇	0	0	0	6.00	7.00	0
十八醇	0	0	3.00	0	0	7.00
单硬脂酸甘油酯	4.50	4.50	4.50	4.00	4.00	4.00
凡士林	8.00	8.00	8.00	8.00	10.00	10.00
液体石蜡	8.00	8.00	6.00	6.00	8.00	8.00
司盘-60	0.66	0.75	0.60	1.95	2.00	1.56
吐温-60	3.50	4.00	3.50	3.50	3.50	3.50
山梨酸	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
甘油	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
中药浓缩液	53.24	52.65	54.30	60.45	55.40	55.84

2.4 乳膏剂质量评价标准与结果

分别考察乳膏剂的外观性状、乳滴粒径、离心试验、耐热试验、耐寒试验、pH 适宜性 6 个指标,总分为 100 分。质量评价标准见表 3,质量评价结果见表 4。

外观性状:观察乳膏是否均匀、细腻、丝滑、美观,是否易于涂布和洗除,是否软硬适宜,涂抹皮肤后是否舒适。结果 6 个处方均能得到外观性状良好的乳膏剂,有细微差异。处方 1 和处方 2 外观性状在各个方面均良好;处方 3 稍偏硬,其余均很好;处方 4、处方 5、处方 6 的涂布延展性未达到最佳,其余均很好。

乳滴粒径:分别取 6 个处方的乳膏剂适量,置载玻片上,于显微镜下观察乳滴分布是否均匀,并测量乳滴粒径大小是否达标。结果处方 1 略优于处方 2,乳滴粒径主要为 11 μm,部分为 31 μm,质量为一等;处方 3 乳滴粒径主要为 21 μm,部分为 31 μm 和 100 μm,质量为二等;处方 5 和处方 6 略优于处方 4,乳滴粒径主要为 21 μm,100 μm 大粒径的乳滴占比增加,质量为三等。显微镜下乳滴粒径见图 1。

表 3 乳膏剂质量评价标准
Tab. 3 Criterion for quality evaluation of cream preparations

评价指标	差	中	优
外观性状(30分)	0~10分:乳膏剂不成形,有颗粒感;或不易涂布和洗除;或太硬、太软;或涂抹皮肤后粗糙、不适	11~20分:介于差与优之间	21~30分:乳膏剂均匀、细腻、丝滑、美观;易于涂布和洗除;软硬适宜;涂抹皮肤后舒适
乳滴粒径(20分)	0~7分:分布不均匀,主要直径大于100 μm	8~14分:介于差与优之间	15~20分:分布均匀,主要直径不大于20 μm
离心试验(20分)	0~7分:4 000 r/min转速离心15 min,分层	8~14分:分别以4 000 r/min和8 000 r/min转速离心15 min,前者不分层,后者分层	15~20分:8 000 r/min转速离心15 min,不分层
耐热试验(10分)	0~3分:外观性状破坏,且显微镜下观察乳滴破裂	4~8分:介于差与优之间	9~10分:外观性状无变化,且显微镜下观察乳滴形状及分布无变化
耐寒试验(10分)	0~3分:外观性状破坏,且显微镜下观察乳滴破裂	4~8分:介于差与优之间	9~10分:外观性状无变化,且显微镜下观察乳滴形状及分布无变化
pH适宜性(10分)	0~3分:pH低于3.0或高于4.0	4~7分:pH 3.6~4.0	8~10分:pH 3.0~3.5

表 4 非离子型乳膏剂质量评价结果(分)
Tab. 4 Results of quality evaluation of non - ionic cream preparations (point)

评价指标	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
外观性状	30	30	26	23	23	23
乳滴粒径	19	18	12	9	10	10
离心试验	14	7	14	7	7	7
耐热试验	10	10	10	8	8	8
耐寒试验	10	10	10	10	9	10
pH适宜性	10	9	10	8	8	7
总分	93	84	82	65	65	65

离心试验:分别取6个处方乳膏剂各1.5 g,置1.5 mL离心管中,分别以4 000 r/min和8 000 r/min的转速离心15 min。结果8 000 r/min转速离心15 min,6个样品均分层;4 000 r/min转速离心15 min,处方1和处方3不分层,其余略有分层。

耐热试验:分别取6个处方乳膏剂,置55℃温度下恒温24 h,放至常温,观察外观性状。结果6个处方外观性状均无明显变化;显微镜下观察,处方4、处方5、处方6出现2~3个边缘模糊的乳滴,其余处方均无明显变化。

耐寒试验:分别取6个处方乳膏剂,置-15℃温度下恒温24 h,放至常温,观察外观性状。结果6个处方外观性状均无明显变化;显微镜下观察,处方5出现1~2个边缘模糊的乳滴,其余处方均无明显变化。

pH适宜性:取中药浓缩液5 mL和6个处方乳膏剂

5 g,分别均匀分散于25 mL水中,测定pH。结果处方1、处方2、处方3、处方4、处方5、处方6乳膏剂的pH分别为3.3,3.4,3.3,3.5,3.5,3.6,均接近浓缩液的3.1。

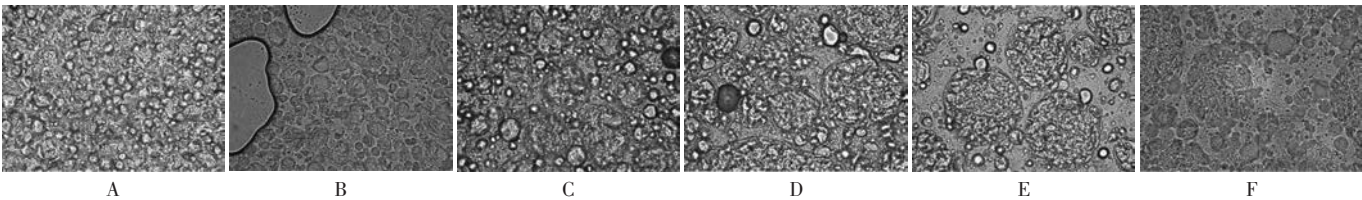
2.5 验证试验

由表4可知,处方1非离子型乳膏剂质量最佳,即以2倍原液浓缩液为水相,以司盘-60和吐温-60为混合乳化剂,以单硬脂酸甘油酯为辅助乳化剂,以硬脂酸为主要固态油相,固态油相总比例为17.16%能制得质量合格的O/W型乳膏剂。故按此处方制备3批样品,按表3评价标准评价质量。结果3批样品的总分别为94分、93分、93分,表明处方1乳膏剂质量稳定,重复性好。

3 讨论

O/W型乳膏剂是治疗皮肤病的主要剂型^[9-10],是治疗皮肤无糜烂渗出液瘙痒的主要剂型,且应用方便,易于涂布,便于洗除,大大提高了患者的依从性。故选择O/W型乳膏剂作为本中药复方乳膏的类型。

中药复方常有较多复杂成分。本复方中,白矾属无机盐类物质,主要成分为含水硫酸铝钾 $[KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O]$,易溶于水,水溶液呈酸性,易与乳膏剂基发生理化反应而影响其稳定性,尤其易与离子型乳化剂发生反应导致性状粗糙、乳剂破裂、油水分层。离子型乳化剂单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠均为碱性,遇酸不稳定,无法得到成形的乳膏剂;而pH呈中性的司盘类、吐温类等非离子型乳化剂对热稳定,刺激性小,能与酸性



A. 处方1 B. 处方2 C. 处方3 D. 处方4 E. 处方5 F. 处方6

图1 显微镜下乳滴粒径

A. Prescription 1 B. Prescription 2 C. Prescription 3 D. Prescription 4 E. Prescription 5 F. Prescription 6

Fig. 1 Microscopic photos of size of emulsion droplet