

应用正交试验法优化松针喷雾剂制备工艺

★ 王芳 汪国华 戴卉卿 左勇亮 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:研究松针喷雾剂的制备工艺。方法:以 PVA17-88、丙二醇及乙醇的浓度为喷雾剂中胶液的考察因素,以胶液的成膜性、易喷性为评价指标,选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行胶液处方的优选试验。结果:最佳工艺处方为:PVA 17-88 含量 4%,丙二醇含量 0.7%,乙醇浓度 55%,按上述工艺进行 3 批验证,结果 3 批 PVA 17-88 成膜材料的试验结果重现性好。结论:经优化后的松针喷雾剂的处方合理,制备工艺可行,制剂稳定。

关键词:松针喷雾剂;正交试验;制备工艺

中图分类号:TQ 460.6 **文献标识码:**A

松针又名松叶,是我国民间常用的中草药。《本草纲目》记载:“松叶,气味苦、温、无毒。主治风湿疮,生毛发,安五脏,守中,不饥延年。”现代研究表明,其挥发油有明显的抗炎镇痛、祛痰镇咳、抑菌等作用^[1],对风湿性关节炎,跌打肿痛,流行性感胃等有很好的疗效^[2]。虽然近年来对松针的药用研究已取得不少成就,但在临床应用上,仍以传统的水煎剂、酒剂为主,使其应用受到一定限制。为此,本文采用正交试验法优选胶液处方,将松针挥发油、吐温 80 与胶液制成乳胶液,无菌灌装于喷雾剂容器中,制成乳胶型喷雾剂,喷于患处后能迅速形成一层保护膜,降低药物流动性及挥发性,具有缓释、使用方便、安全等特点。现报道如下:

1 材料与仪器

1.1 材料 松针(南昌市湾里区采集)经江西中医学院中药鉴定室曹岚老师鉴定为松科植物马尾松 *pinus massoniana* Lamb 的叶。对照药材:马尾松 *pinus massoniana* Lamb 的叶,由江西师范大学化学学院提供;聚己烯醇(PVA 17-88)、吐温-80 等均为药用规格;硅胶 G:青岛海洋化工厂;乙醇、丙二醇均为分析纯。

1.2 仪器设备 HHS21-4 电热恒温水浴锅(北京长安科学仪器厂)、挥发油提取器、乳钵、CO₂ 钢瓶。

2 实验方法与结果

2.1 松针挥发油的提取 取松针(干)500 g,剪至 1~2 cm,加蒸馏水 8 倍量,照《中国药典》2005 版一部附录 XD 项下挥发油测定方法中规定的甲法,提取松针挥发油,得淡黄色挥发油,用无水硫酸钠脱水,得挥发油 4.0 mL,得率为 0.8%,密封,冰箱低温保存,备用。

2.2 膜材处方筛选

2.2.1 正交实验 本文拟将挥发油制成乳胶型喷

雾剂,以延长药物作用时间,故先对膜材处方进行优选。根据文献^[3]与预试验结果,选择 PVA 17-88、丙二醇、乙醇浓度为考察因素,以胶液成膜性、易喷性为评价指标,按 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验,因素水平见表 1。

表 1 因素水平表

水平	A:PVA 17-88(%)	B:丙二醇(%)	C:乙醇浓度(%)
1	4	1	40
2	3	0.9	50
3	2	0.7	55

2.2.2 评分标准^[4,5] 将胶液成膜性(Y_1)与易喷性(Y_2)的质量评价分为 10 级,最佳者评 10 分,其余介于 0 分~10 分之间,成膜性越好,得分越高;胶液黏度越低,喷出时越不易堵塞喷嘴,得分越高。综合评分($Y=Y_1+Y_2$),总分越高,表示膜材性能越优。结果详见表 2。

表 2 正交试验结果

试验号	A	B	C	D	成膜性 (Y_1)	易喷性(黏稠性) (Y_2)	综合评分 (Y)
1	1	1	1	1	10.00	2.00	12.00
2	1	2	2	2	10.00	2.00	12.00
3	1	3	3	3	8.00	7.00	15.00
4	2	1	2	3	8.00	2.00	10.00
5	2	2	3	1	7.00	4.00	11.00
6	2	3	1	2	4.00	8.00	12.00
7	3	1	3	2	1.00	7.00	8.00
8	3	2	1	3	1.00	8.00	9.00
9	3	3	2	1	1.00	8.00	9.00
I	13.000	10.000	11.000	10.667			
II	11.000	10.667	10.333	10.667			
III	8.667	12.000	11.333	11.333			
R	4.333	2.000	1.000	0.666			

表 3 方差分析结果

变异来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	28.222	2	14.111	31.750	0.031
B	6.222	2	3.111	7.000	0.125
C	1.556	2	0.778	1.750	0.364
D	0.889	2	0.444		
误差	0.889	2	0.444		

由表 2 极差 R 可知,影响因素由大到小的顺序为:A→C。水平因素的大小为 $A_1 > A_2 > A_3$, $B_3 > B_2 > B_1$, $C_3 > C_1 > C_2$ 。

表 3 方差分析结果表明,A 因素具有显著性影响($P < 0.05$),B 因素次之,C 因素再次之。因此最佳处方选择结果为 $A_1B_3C_3$,即:PVA 17-88 含量为 4%,丙二醇含量为 0.7%,乙醇浓度为 55%。

2.2.3 验证试验 为验证上述结论的准确性,按优化处方 $A_1B_3C_3$ 重复制备 3 批膜材,验证试验结果见表 4。

表 4 验证试验结果

样品	PVA 17-88 含量	丙二醇含量	乙醇浓度	综合评分
1	4%	0.7%	55%	14
2	4%	0.7%	55%	16
3	4%	0.7%	55%	15

由表 4 可知,三批 PVA 17-88 成膜材料的试验结果重现性好,表明优选的膜材处方合理,工艺稳定可行,膜材质量好。

2.3 松针喷雾剂的制备

2.3.1 松针喷雾剂乳胶液处方 挥发油 166.7 mL,吐温-80 10 mL,PVA17-88 33.7 g,丙二醇 7 mL,55%的乙醇溶液 680 mL。共制成 250 瓶。

2.3.2 膜材胶液的制备 取 PVA17-88 加入 55%的乙醇溶液浸泡过夜,待充分溶胀后,置 80~90℃水浴上回流加热使其完全溶解,得 4%的 PVA 胶,备用^[6]。

2.3.3 松针乳胶液的制备 取挥发油、吐温-80 与丙二醇共置干燥乳钵中,研磨均匀,加入上述备用的 PVA 胶液,迅速同向研磨,至成 O/W 乳胶液。

2.3.4 松针喷雾剂的制备 将乳胶液高压蒸汽灭菌 40 分钟,放冷,采用无菌操作法分装于喷雾剂瓶中,每瓶 4 mL,密封,压入二氧化碳气体,即得。

2.4 喷雾剂质量控制^[7]

2.4.1 薄层鉴别试验 取本品内容物 2 mL,加石油醚(60~90℃)10 mL,密塞,振摇 15 min。静置,分取上清液,滤过,取滤液 5 mL,挥干,残渣加石油醚(60~90℃)2 mL,使溶解,作为供试品溶液。另取马尾松对照药材 200 g,照松针挥发油的提取方法,同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法(附录 VI B)试验,分别吸取上述供试品溶液与对照药材溶液各 4 μL,分别点于同一以羧甲基纤维素钠为黏合剂的硅胶 G 薄层板上,以石油醚(60~90℃)-氯仿-丙酮-醋酸乙酯(7:1:1:1)为展开剂,展开,展距 12 cm,取出,晾干,置日光下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上显相同的 4 个主斑点(淡黄

色、淡黄绿色、灰黄绿色、黄色),置紫外光灯(365 nm)下检视,在与对照药材色谱相应的位置上显相同的 6 个荧光斑点(淡黄色、粉虹色、黄绿红色、橙黄色、橙红色、浅黄绿色)。

2.4.2 检查 装量检查:照《中国药典》2005 年版(一部)附录 X II C 最低装量检查法,应符合规定,每瓶标示量不少于标示装量的 93%,平均不少于每瓶标示装量。

喷出总量:照《中国药典》2005 年版(一部)附录 II 气雾剂和喷雾剂项下的规定应不低于标示量的 85%。

半成品相对密度:取本品半成品照《中国药典》2005 年版(一部)(附录 VII A)测定应不低于 0.95。

pH 值:照《中国药典》2005 年版(一部)(附录)测定 pH 应为 5~7。

乙醇量:照《中国药典》2005 版(一部)(附录 IX M)乙醇量测定法测定应为 40~55%。

微生物限度:照《中国药典》2005 版(一部)(附录 X III C)微生物限度检查法检查,符合规定。

3 讨论

(1)PVA17-88 是大分子水溶性成膜材料,成膜性好。实验表明,其溶解度与乙醇浓度有密切关系,当乙醇含量超过 60%时,几乎不溶。

(2)丙二醇对膜材既有增塑、保湿作用,又可增加松针挥发油透皮吸收。

(3)本制剂为涂膜剂与喷雾剂相结合的新型外用制剂,优点在于乳胶液喷于患处后能迅速形成一层保护膜,降低药物流动性及挥发性,松针挥发油本身也有促渗透作用,既迅速起效,又可延长药效并且不脏衣服,易于洗涤,较之其它常用外用膏剂、酊剂、普通喷雾剂等,更具优越性,易于在临床推广使用。

参考文献

- [1]姜秀莲.红松叶挥发油药理作用的研究[J].中药通报,1988,13(3):39
- [2]江苏新医学院主编.中药大辞典[M].上海:上海科技出版社,1986:1 254~1 255
- [3]李捷玮,刘吉祥主编.常用药物辅料手册[M].上海:第二军医大学出版社,2000:184~186
- [4]刘汉青,李俊生,叶俊.珠黄乳膏的研究[J].中成药,1995,17(12):8
- [5]谢守瑕,李高.复方曲安德混悬型注射液的处方优化及物理稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2003,23(9):534
- [6]崔福德主编.药剂学实验[M].北京:人民出版社,2004:70~72
- [7]卫生部国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:化学工业出版社,2005:附录 IZ

(收稿日期:2006-03-24)