

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2016.03.004

# “乳头孔给药型”中药软膏剂的制备工艺研究<sup>①</sup>

陈红伟, 李巧玲, 李 乔, 刘 娟,

吴俊伟, 魏述永, 唐发书

西南大学(荣昌校区)动物医学系, 重庆 荣昌 402460

**摘要:** 为了研制防治奶牛乳房炎的新型中药制剂, 本试验以中药提取物为主药, 添加一定量的软膏基质制备成“乳头孔给药型”中药软膏剂。采用水提法与醇提法相结合提取中药中的有效成分, 并制备成流浸膏; 以流浸膏含量(%)、基质中油相比比例、乳化剂的用量(%)、乳化剂的 HLB 值 4 个因素进行三水平的正交试验设计, 以软膏外观性状和稳定性为主要评价指标筛选最佳的处方组分及用量。确定最佳工艺为流浸膏含量 13%、油相比比例 4 : 2.5 : 1.5 : 1、乳化剂用量 5%、乳化剂 HLB 值 13。通过初步稳定性试验考察和留样观察, 该工艺条件下制备的中药软膏剂稳定且外观性状好。

**关键词:** 奶牛乳房炎; 软膏剂; 正交试验; 稳定性

**中图分类号:** S853.7

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-9868(2016)03-0020-05

由于耐药菌株的不断产生和牛乳中抗生素的残留等公共卫生问题越来越受到人们的关注, 中药已成为防治奶牛乳房炎的主要手段之一。本课题组曾以重庆市部分奶牛场的主要致病菌为受试菌, 通过大通量筛选, 得到了最佳组方, 即黄连与五倍子(2 : 1)。另据马翀<sup>[1]</sup>研究发现, 奶牛挤完奶后乳头管开放时间可长达 1 h 之久, 这就为病原微生物进入乳池引发乳房炎提供了条件, 因此本文在原有处方上调整添加了具有收缩平滑肌的中药栀子, 并将 3 味中药提取物与一定量的软膏基质制备成“乳头孔给药型”(仅在乳头孔给药)中药软膏剂, 在抑杀病原微生物的同时, 闭合开放的乳头孔, 为研制防治奶牛乳房炎的新型中药制剂提供科学依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 仪 器

LDZ4-1.2 型自动平衡离心机(北京京立离心机有限公司); JD100-3 型电子天平(沈阳龙腾电子有限公司)。

#### 1.1.2 试 药

黄连、五倍子、栀子(购于重庆荣昌县石家药房); 吐温-80、三乙醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、羊毛

<sup>①</sup> 收稿日期: 2014-08-27

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项(SWU114026); 中央高校基本科研业务费专项(XDJK2016B010); 西南大学教育教学改革研究重点项目(2014JY096); 重庆市科委自然科学基金计划资助项目(CSTC2012jjA80013)。

作者简介: 陈红伟(1980-), 男, 四川宜宾人, 博士, 副教授, 主要从事兽医药理学研究。

脂、液体石蜡、白凡士林、十八醇、甘油、苯甲酸钠、尼泊金、亚硫酸氢钠均为分析纯。

## 1.2 方 法

### 1.2.1 中药有效成分提取

取黄连、栀子药材分别粉碎成粗粉,然后按照黄连解毒汤里黄连与栀子的比例(1:1)分别称取一定量的药材,将两种药材混合在一起,用75%的乙醇(先浸泡30 min),5倍量加热回流提取2次,每次1 h,温度80℃左右,纱布过滤收集提取液,然后将滤液浓缩至1:1<sup>[2]</sup>的量;收集滤渣,再用8倍水量加热提取3次,每次1 h,过滤收集滤液,并浓缩至1:1的量;最后将醇提滤液与水提滤液混合,再将滤液浓缩至药材总量与药液1:1的量,制备成流浸膏待用<sup>[3]</sup>。

取五倍子药材粉碎成粗粉,然后按照黄连与五倍子2:1的量称药材,用15倍量水,温度100℃,加热提取2次,每次2 h,过滤收集滤液,然后浓缩至1:1的量,制备成流浸膏待用<sup>[4]</sup>。

### 1.2.2 正交试验设计

以中药流浸膏的用量(A)、油相比比例(硬脂酸:羊毛脂:液体石蜡:白凡士林,B)、乳化剂的用量(C)、乳化剂的HLB值(亲水亲油平衡值)(D)4个因素考察指标,3个水平分析,按L<sub>9</sub>(3)正交表进行试验,以药物性状和稳定性为评价指标,筛选出最佳的基质配比组合(表1)。

表 1 正交设计因素水平表

水平	A 流浸膏/ %	B 油相比比例 (硬脂酸:羊毛脂:液体石蜡:凡士林)	C 乳化剂的用量/ %	D 乳化剂的 HLB 值
1	13	4:2.5:1.5:1	3	13
2	15	4:2:2:1	4	14
3	17	4:1.5:2.5:1	5	15

### 1.2.3 软膏的制备

分别取制备100 g软膏所需量的甘油、三乙醇胺、蒸馏水作为水相,另取0.25%的苯甲酸、0.1%的尼泊金联合防腐剂、0.5%亚硫酸氢钠、0.01%的EDTA2钠置于水相中溶解;另取硬脂酸、羊毛脂、液体石蜡、白凡士林作为油相。将油相与水相置于同一容器中水浴加热至约85℃时熔融,搅拌下加入乳化剂十二烷基硫酸钠、吐温-80、十八醇,以80~100 r/min的速度按同一方向搅拌均匀,然后取所需量的黄连、栀子、五倍子流浸膏等量递加与基质混合均匀至冷凝,即得<sup>[5]</sup>。

### 1.2.4 评价指标

从药物外观性状和稳定性2个方面对药物进行初步评价,外观性状主要从药物的稠度、均匀细腻度和吸收性3个方面进行直观考察;初步稳定性主要通过离心分层、耐寒性和耐热性3个方面进行评价,评分标准见表2,将所有评价指标得分相加即得综合评分。

表 2 评分标准

评价指标	最高分值情况描述(5分)	分 值 分 布
稠度	稠度适中	在1~5分之间分成5个等级打分,分别对应1,2,3,4,5分
均匀细腻度	外观均匀、细腻、无气泡	同上
吸收性	吸水量越多,吸收性越好	同上
离心分层	未分层	同上
耐热性	未出现破乳	同上
耐寒性	未出现破乳	同上

#### (1) 离心分层试验

取中药乳膏剂10 g放入带刻度离心管中,3 000 r/min离心30 min,观察有无分层及破乳现象<sup>[6]</sup>。

## (2) 耐寒耐热试验

将中药乳膏剂置于具塞试管内,分别置 55℃ 恒温箱 6 h 和 -15℃ 冰箱 24 h,观察有无分层破乳、霉败及色泽和均匀性改变等现象<sup>[7]</sup>.

### 1.2.5 留样观察

将本品置干燥通风处留样观察 2 年,最后进行外观性状鉴别检查.

## 2 结果与分析

### 2.1 制备工艺的筛选结果

#### 2.1.1 正交试验结果

由表 3 直观分析可知,各因素对结果影响程度的大小顺序为 D>B>C>A,以 A 因素的相差最小,可认为 A 为误差进行方差分析.

表 3 正交试验结果

试验号	A	B	C	D	评价 指 标						综合评分
					性 状			稳 定 性			
					稠度 (5分)	均匀细 腻度(5分)	吸收性 (5分)	离心分 层(5分)	耐寒 (5分)	耐热 (5分)	
1	1	1	1	1	5	3	5	5	5	3	26
2	1	2	2	2	2	2	1	2	5	1	13
3	1	3	3	3	3	4	3	3	5	1	19
4	2	1	2	3	3	2	2	4	5	5	21
5	2	2	3	1	4	3	4	5	5	2	23
6	2	3	1	2	1	2	1	1	5	3	13
7	3	1	3	2	2	4	2	2	5	2	17
8	3	2	1	3	2	1	2	2	5	1	13
9	3	3	2	1	3	5	4	5	5	2	24
$K_1$	58	64	52	73							
$K_2$	57	49	58	43							
$K_3$	54	56	59	53							
R	4	15	7	30							

#### 2.1.2 方差分析结果

由表 4 方差分析结果显示,乳化剂的 HLB 值对软膏的外观性质和稳定性具有显著性影响,而对乳化剂用量和油相比例的影响不显著.最终优选的最佳工艺处方为  $A_1B_1C_3D_1$ ,即在 HLB 值为 13 的条件下,分别取硬脂酸、羊毛脂、液体石蜡、凡士林的量为 8 g,5 g,3 g,2 g 与水相混合,在水浴中加热至约 85℃,然后在搅拌状态下加入 5 g 乳化剂搅拌均匀,再加入中药流浸膏 13 g,搅拌均匀,放冷,即得 100 g 软膏.

表 4 方差分析结果

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
B	37.56	2	18.78	13	
C	9.56	2	4.78	3.31	
D	155.56	2	77.78	53.85	<0.05
误差/A	2.89	2	1.44		

注:  $F_{0.05}(2, 2)=19$ .

## 2.2 验证实验

根据正交设计确定的最优工艺,制备三批中药软膏剂,以药物性状和稳定性综合评分对正交试验结果进行验证,综合评分分别为 29,27,28 分.实验结果表明,该工艺制备的软膏剂外观性状好且稳定.

## 2.3 留样观察

经过 2 年留样观察,膏体无霉变、酸败、分层、干裂现象,油、水相未分离,色泽无明显变化.

## 3 讨论

中药在奶牛乳房炎的防治中已经有很广泛的应用,目前已在实践中应用的剂型有散剂、注射剂、软膏剂(乳房皮肤给药)等.但在血乳屏障或皮肤屏障作用下,乳池中很难达到有效药物质量浓度,治疗效果往往不理想.而乳房灌注剂虽然药物可直达乳池,但需要专业人员和专用工具,另外还存在损伤乳腺管的风险.本教研室曾以清热解毒、抗菌消炎、通经活血、消肿止痛、活络通乳为原则,选取 13 种单味中药和 2 个复方,并制备水提液和醇提液,以分离于重庆市部分奶牛场的主要致病菌为受试菌株进行体外抑菌试验,筛选出了较为理想的中药组方.目前,已有纯中药的乳头消毒剂在临床中使用,但据瑞典利拉阔公司调查,奶牛场药浴杯的污染已经成为乳房炎传播的一个重要因素<sup>[8]</sup>.同时,在临床中调查还发现乳头药浴剂存在使用不便、药效维持时间短等缺点.

本研究首次提出开发“乳头孔给药型”中药软膏剂,是指在奶牛挤完奶后仅在乳头孔处给予中药软膏,在抑菌同时可有效地防止病原菌通过开放的乳头管进入乳腺.因为奶牛在挤完奶后,乳头括约肌收缩而闭合乳头需要的时间最长可达 1 h 以上,是病原菌侵入乳房的主要途径,而在实践中往往被人们所忽视.因此,将低毒、低残留的纯中药制备成软膏剂在奶牛乳房炎高发季节进行预防或治疗具有广阔的应用前景.处方中的黄连、五倍子具有清热燥湿、抗菌、泻火解毒的功效,对金黄色葡萄球菌和无乳链球菌等 6 种乳房炎病原菌均有较强的体外抑菌作用<sup>[1]</sup>.栀子除了具有抗炎、镇痛的作用外,还具有收缩括约肌的作用<sup>[9]</sup>.

以乳剂为基质的软膏剂制备中,油相的比例及乳化剂的用量至关重要,直接影响到乳膏剂的稳定性.另外,选取乳化剂的种类和确定 HLB 值也很重要,试验中发现中药成分的加入和用量的大小也会影响到乳膏剂的稳定性.处方中十二烷基硫酸钠、吐温为主乳化剂,有很强的乳化能力;十八醇为助乳化剂具有增稠的作用;水相中加入甘油作为保湿剂,当软膏暴露在空气时能保持水分使软膏不会干燥发硬,另一方面甘油可以降低乳膏的冻点,防止乳膏在低温时的冰冻;阴离子型的三乙醇胺与非离子型的吐温-80 混合使用取得了很好的效果,既降低了成本,又耐酸、碱,适宜与多种药物配伍.油相中羊毛脂的加入起到了辅助乳化剂的作用,并增强了手感性,使得中药软膏剂色泽均匀,质地细腻,易于涂布.

开发新给药形式的纯中药制剂,在当前防治奶牛乳房炎的实践中具有积极的探索意义.

## 参考文献:

- [1] 马 翀. 奶牛乳房炎的病因学与病理学研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2006.
- [2] 陈文珠, 郭伟忠, 林 茵. 栀子药材提取工艺的优化 [J]. 井冈山学院学报(自然科学版), 2008, 29(3): 75-77.
- [3] 刘春海, 刘西京, 杨永华. 黄连及其复方提取工艺条件的优选 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(11): 2249-2250.
- [4] 王 雷, 富丽静, 于 翔, 等. 中草药五倍子、诃子有效成分提取工艺的研究 [J]. 水生态学杂志, 2009, 2(1): 135-137.
- [5] 刘可春, 刘昌衡, 王希敏, 等. 辣椒碱软膏基质及其配方的优选试验研究 [J]. 山东科学, 2004, 17(2): 33-36.
- [6] 武 瑞, 和翀翼, 富艳玲, 等. 防治奶牛乳房炎中药乳膏剂的研制与质量鉴定 [J]. 中国农学通报, 2008, 24(2): 26-30.

- [7] 徐建峰. 三黄解毒软膏的制备工艺研究 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(11): 98—99.
- [8] 王建发, 杨龙蛟, 刘洋军. 奶牛乳头消毒剂的现状及研发思路 [J]. 兽药市场指南, 2008(6): 27.
- [9] 汪龙德. 栀子对离体兔 Oddi 括约肌收缩活动的影响 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2009, 35(2): 5—8.

## A Research of the Technology for Producing the Herbal Compound Ointment of the “Papillary Foramina Administration” Type

CHEN Hong-wei, LI Qiao-ling, LI Qiao, LIU Juan,  
WU Jun-wei, WEI Shu-yong, TANG Fa-shu

*Department of Veterinary Medicine, Southwest University(Rongchang Campus), Chongqing Rongchang 402460, China*

**Abstract:** In order to develop a new Chinese materia medica preparation for the prevention of cow mastitis, a “papillary foramina administration” compound ointment was made with Chinese herb extract medicine as the primary component, in combination with a certain amount of cream base, in an experiment reported herein. Water extraction and alcohol extraction were used in combination to extract the active ingredients in the traditional Chinese medicine to prepare fluid ointments. An orthogonal test was made with four factors (the content in proportion of the fluid ointments, the proportion of ointment in the cream base, the amount of emulsifier consumption and the HLB of emulsifier) at three levels. With the appearance characteristics and the stability of the ointment as main evaluation indicators, the best prescription components and their dosages were screened. The optimal prescription obtained was: fluid ointment content was 13%, emulsifier consumption was 5%, the proportion of ointment in the cream base was 4 : 2.5 : 1.5 : 1 and HLB of the emulsifier was 13. Based on the results of a preliminary stability experiment and sample observation, the compound ointment produced in this way had good stability and satisfactory appearance.

**Key words:** cow mastitis; ointment; orthogonal test; stability

责任编辑 夏娟

