维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)03-0463-02

正交实验法优选睾酮霜的配方及生产工艺条件

杜 甦,冉 萍

(重庆医科大学儿科学院药剂科,重庆 400014)

【摘 要】目的:优选睾酮霜的基质配方及生产工艺条件。方法:以乳膏剂的稳定性及外观性状为考察指标,采用正交设计法进行实验。以油相配比、乳膏剂用量、主药的加入方式为可变因素。结果:最优的基质配方及工艺为 $A_1B_2C_2$ 或 $A_1B_3C_3$。结论:制备的睾酮霜符合中国药典 2000 版有关软膏剂的规定[1]。

【关键词】正交实验;睾酮霜;基质配方;工艺条件

【中国图书分类法分类号】R726.9 【文献标识码】B 【收稿日期】2005-04-13

To choose the prescription of the optimum testosterone propionate frost and the production craft condition with orthogonal test

DU Su, et al

(*Department of Pharmacy, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To choose the prescription of the optimum testosterone propionate frost and the production craft conditions. *Methods*: Take the stability and the external appearance forms of the creams as the index sign to be checked, and carry out the experiment with orthogonal test. With the oil matches each other the ratio, the creams dosage, the way to add the main medicine a variable factor. *Results*: The superior formulation and craft are $A_1B_2C_2$ or $A_1B_3C_3$. *Conclusion*: The ready frost of testosterone propionate meets the provision of the Chinese Medical Dictionary 2000 on relevant ointments.

【Key words】Orthogonal test; Frost of testosterone propionate; Bases prescription; Craft condition

目前治疗小儿尿道下裂唯一有效的方法仍然是外科手术。但由于小儿尿道下裂者常伴有阴茎发育不全导致阴茎短小,影响了外科手术的顺利进行。为使发育较差的阴茎在术前短时间内有所增长以利手术顺利进行,有资料报道[2]可局部外用 1%丙酸睾丸酮或肌肉注射丙睾针。由于阴茎发育不良者大多血清性激素水平正常,故在用药途径的选择中以局部用药为好,可避免因全身用药对机体带来的不良反应。为方便临床,也为申报医院新制剂做前期准备,现采用正交设计法筛选出一种外用乳膏剂的最佳处方及工艺条件进行实验。其结果如下:

1 实验部分

1.1 仪器和试药

离心机(KUBOTA6930 离心机)、隔水式电热恒温培养箱(PYX-DHS-75-X-40)、生化培养箱(LRH-150B)、低温冰箱(TOSHIBA);硬脂酸镁(山东聊城阿华制药有限公司、批号:030322 药用)、羊毛脂(中国华亭羊毛脂厂、批号:030939 药用)、液体石蜡(江西得成制药有限公司、批号:040502 药用)、丙酸睾酮注射液(上海通用药业股份有限公司、批号:030801 注射用)。

1.2 考察因素及水平

在本配方中,油相配比为(A)、乳化剂用量为(B)、主药加入方式为(C)作为可变因素进行考察,每个因素各取 3 个水平,选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验,其中 D 列设计成空列,以便进行方差分析。结果见表 1。

表 1 睾酮霜配制正交试验因素水平表

因素	A		B	C
水平	羊毛脂/g	液体石蜡/g	硬脂酸镁/g	主药加入方式
1	225	200	45	水相
2	125	375	75	油相
3	270	135	105	两相之间

1.3 配制方法

本处方中,油相成分有:羊毛脂、液体石蜡、硬脂酸镁;水相成分有:蒸馏水;主药有:丙酸睾丸酮注射液。按表 1 和表 2 的设计分别将油相、水相置于烧杯中,水浴加热熔化至 70℃,保温,再将油相缓缓加入水相中,不断搅拌成乳膏,冷

作者介绍:杜 甦 (1965-),女,主管药师,
主要研究方向:医院制剂工作。

维普资讯 http://www.cqvip.com

凝,即得。主药有三种加入方式(1)加入水相中;(2)加入油相中;(3)加入两相之中。

1.4 考察指标

1.4.1 稳定性考察

分别取各成品 10g,置于 10g 塑料离心管内,4000r/min 进行离心实验,观察乳膏分层时间,分层时间越长,膏体越稳定。

1.4.2 外观综合考察指标

分别取成品 20g,置于塑料软膏盒内,盒外用塑料袋密封,分别置于培养箱 55℃(6h)及低温冰箱 -15℃(24h)进行耐热耐寒实验;同时,再分别取成品 20g,用上述同样的方法包装后置于培养箱 37±1℃、室温 25±3、及冰箱 5±2℃中一个月,观察其膏体变化情况。

以膏体的离心实验、外观性状(稠度、色泽、亮度、细腻、均匀性、涂展性等)及不同温度下放置的稳定性等综合评价结果作为评价指标。综合评分分值越高,膏体的外在质量、稳定性也就越好。

1.5 实验结果

1.5.1 我们对睾酮霜成品进行了外观性状观察、离心实验(4000rp/min)及在不同温度下放置的稳定性考察并根据其结果进行综合评价(表 2)。

表 2 睾酮霜稳定性实验结果

No	成品外观性状	离心分层			不同温度下放置稳定性考察结果					评分
		20	60	140	55℃ (6h)	-15℃ (24h)	37±2℃ (720h)	25±2℃ (720h)	5±2℃ (720h)	
1	膏体稠度较低、有光泽、涂展好	-	-	-	-	+	-	-	+	7
2	膏体柔软细腻、光亮美观、涂展良好	-	-	-	-	-	-	-	-	10
3	膏体稠度略强 2 号、光泽好、涂展好	-	-	-	-	-	-	-	-	9
4	膏体稠度低、有光泽、涂展好	+ + +			+ +	+	+ +	+ +	+	2
5	膏体稠度较低、有光泽、涂展好	+ + +			-	+	-	-	-	5
6	膏体稠度低、有光泽、涂展好	+ + +			+ +	+	+ +	+ +	+	2
7	膏体稠度较高、有光泽、涂展一般	-	-	-	-	-	△	△	-	5
8	膏体稠度高、质粗、无光泽、涂展差	-	-	-	-	-	△	△	-	4
9	膏体稠度高、质粗、无光泽、涂展差	-	-	-	-	-	△	△	-	4

注:稳定"-"、变稠"+"、变稀"++"、分层"+++"变黄"△"

表 3 $L_9(3^4)$睾酮霜配方及生产工艺条件正交实验结果

No	A	B	C	D	综合评分
1	1	1	1	1	7
2	1	2	2	2	10
3	1	3	3	3	9
4	2	1	2	3	2
5	2	2	3	1	5
6	2	3	1	2	2
7	3	1	3	2	5
8	3	2	1	3	4
9	3	3	2	1	4
K_1	26	14	13	16	
K_2	9	19	16	17	
K_3	13	15	15	15	
R	17	5	3	2	

表 4 正交实验方差分析表

方差来源	SS	υ	MS	F	P
A	17.5556	2	8.7778	79	<0.01
B	1.5556	2	0.7778	7	<0.01
C	0.5185	2	0.2593	2.33	>0.01
误差	0.2222	2	0.1111		

1.5.2 睾酮霜配方及生产工艺条件正交实验结果(表 3),并对实验结果进行方差分析(表 4),结果如下

方差分析结果表明 A、B 因素对睾酮霜稳定性的影响具有显著意义,C 因数对其稳定性影响较少。影响其稳定性的主次因数顺序为 A>B>C;影响膏体外观性状的主次因素顺序为 A>B>C。根据正交实验结果,选择具有较好的稳定性又具有较理想的外观性状,其处方配比及生产工艺条件是 $A_1B_2C_2$ 或 $A_1B_3C_3$。

2 讨 论

本组方为 W/O 型乳膏剂,正交实验优选结果表明:油相中羊毛脂与液体石蜡的比例是配制睾酮霜的关键,其比例为 1:0.8 时配出的膏剂更加柔软、细腻、光亮美观;组方中乳化剂为硬脂酸镁,其用量要适当,配出的膏体才更稳定;组方中主药丙酸睾丸酮注射液系无色或淡黄色的澄明油状液体,其加入到基质中的方式对乳膏的稳定性影响较小。

该实验优选结果表明,实验号为 2、3 的成品不仅外观优良,且经不同温度下放置后外观性状较稳定,符合中国药典 2000 年版软膏剂项下有关规定。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典[S]. 北京:化学工业出版社,2000;附录 9.

[2] 李旭良. 小儿阴茎发育障碍的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2002;17(5):303.