

星点设计-效应面法优选妇糜康凝胶剂的基质处方

叶海娜¹, 张爱玲², 何雁¹, 罗晓健^{1,2}, 王跃生^{1,2,3*}, 彭琳¹

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006;
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选妇糜康凝胶剂的基质处方。方法: 以黏度(32℃)、触变性(32℃)、稳定性为因变量, 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、甘油和聚山梨酯80(tween-80)用量为自变量, 通过单因素试验筛选各自变量的取值范围, 通过星点设计-效应面法优选基质配方。结果: 最佳基质配方为 CMC-Na 3.5 g, 甘油 8.0 g, tween-80 5.0 g; 稳定性、触变性、黏度的实测值分别为 19.5 分, 7 686.9 Pa·s⁻¹·mL⁻¹, 4 325.9 mPa·s, 预测值依次为 20 分, 7 815.843 Pa·s⁻¹·mL⁻¹, 4 442.731 mPa·s, 偏差绝对值分别为 2.50%, 1.65%, 2.63%。结论: 制备的妇糜康凝胶剂黏度适中、稳定性、触变性均较好, 为该制剂的临床推广提供参考。

[关键词] 星点设计-效应面法; 妇糜康凝胶剂; 综合平衡法; 流变学; 蛇床子; 苦参; 炉甘石

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)16-0019-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014160019

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140627.0946.098.html>

[网络出版时间] 2014-06-26 11:04

Optimization of Matrix Formulation for Fumikang Gels by Central Composite Design-response Surface Methodology

YE Hai-na¹, ZHANG Ai-ling², HE Yan¹, LUO Xiao-jian^{1,2}, WANG Yue-sheng^{1,2,3*}, PENG Lin¹

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;
3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation of Fumikang gels. **Method:** With viscosity (32℃), thixotropy (32℃) and stability as dependent variables, amounts of sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na), glycerine and polysorbate 80 (tween-80) as independent variables, single factor test was adopted to screen ranges of each independent variable, matrix formulation of Fumikang gels was optimized by central composite design-response surface methodology. **Result:** Optimal formulaiton was as following: CMC-Na 3.5 g, glycerine 8.0 g, tween-80 5.0 g; these measured values of stability, thixotropy and viscosity were 19.5 point, 7 686.9 Pa·s⁻¹·mL⁻¹ and 4 325.9 mPa·s; these predicted values were 20 point, 7 815.843 Pa·s⁻¹·mL⁻¹ and 4 442.731 mPa·s; absolute values of deviations between the measured value and the predicted value were 2.50%, 1.65% and 2.63%, respectively. **Conclusion:** These prepared Fumikang gels had appropriate viscosity, good stability and thixotropy, this study could provide a reference for clinical practice of this preparation.

[Key words] central composite design-response surface methodology; Fumikang gels; integrated balance method; rheology; Cnidii Fructus; Sophorae Flavescentis Radix; Calamina

[收稿日期] 20131216(006)

[基金项目] 江西省教育厅科学技术研究项目(Gjj12520)

[第一作者] 叶海娜, 在读硕士, 从事中药新制剂与新剂型研究, Tel:0791-87119662, E-mail:240510028@qq.com

[通讯作者] * 王跃生, 研究员, 博士生导师, 从事中药化学分析和中药制药技术研究, Tel:0791-87119662, E-mail:wylw915@126.com

妇糜康栓为临床经验方,由山苍子油、蛇床子、苦参、炉甘石、冰片组成,具有清热燥湿、消肿止痛、杀虫止痒、活血生肌之功效,临床用于湿热下注所致的宫颈糜烂。但栓剂与阴道黏膜接触面积小,难以渗入黏膜皱襞^[1],使用时易泄露、易污染衣物,故将其剂型改进以适应临床需要。中药凝胶剂的患者顺应性好,能紧密吸附在吸收部位,延长滞留时间,有利于提高药物的生物利用度,既克服了传统中药外用剂型成分复杂所致的一些缺陷,又可容纳中药的极细药粉、浸膏粉等,工艺条件也不苛刻,比较适应中药复方制剂的生产现状,可作为中药传统外用剂型改进的一种选择^[2]。在预试验基础上,本实验采用星点设计优选妇糜康凝胶剂的基质处方,为该制剂的临床推广提供参考。

1 材料

Physica MCR101 型流变仪(奥地利 Anton Paar 公司),AL204 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司),SXJQ-1 型数显直流调速搅拌器(郑州长城科工贸有限公司),KDM 型控温电热套(华鲁电热仪器有限公司),TG16-WS 型高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)。

蛇床子、苦参、炉甘石均由亳州中药饮片厂提供,经江西中医药大学褚小兰教授鉴定均符合 2010 年版《中国药典》一部相关项下规定;山苍子油(陕西海天制药有限公司),卡波姆 980NF(CP 980NF,美国 Lubrizol 公司),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,安徽山河药用辅料股份有限公司),羟丙甲纤维素 K15M(HPMC K15M,山东聊城医用辅料有限公司),三乙醇胺(西陇化工股份有限公司),聚山梨酯-80(tween-80,西陇化工股份有限公司),丙三醇(西陇化工股份有限公司),羟苯乙酯(广州市汗普医药有限公司),水为纯化水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 药材浸膏的制备 称取蛇床子、苦参 230 g,加 8 倍量 65% 乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h,滤过,滤液合并,60 °C 减压浓缩至相对密度 1.35(25 °C),60 °C 减压干燥,即得。

2.2 妇糜康凝胶剂的制备^[3] 称取适量的 CMC-Na 和浸膏药粉混合,加水搅拌均匀,使其充分溶胀;取冰片用适量 95% 乙醇溶解,加入羟苯乙酯、山苍子油和 tween-80 混合均匀,加入溶胀液中,搅拌均匀,静置 12 h,得凝胶;将炉甘石(超微粉碎至 200 目)加入甘油研均,研入凝胶中,分装至助推器,即得。

2.3 成型评价指标的建立

2.3.1 稳定性评价 利用外观评价、离心稳定性、耐寒稳定性和耐热稳定性 4 个指标对基质样品评分,4 项总分 20 分,每项均占 5 分。

外观评价:基质“光滑平整、无颗粒胶团”占该项总分的 100%，“有细微颗粒,较为平整”占该项总分的 50%，“粗糙不均匀,有颗粒胶团”占该项总分的 25%,总分 5 分。

离心稳定性:取凝胶 4 g 置于 4 mL 离心管,于 4 000 r·min⁻¹ 离心 30 min,观察油水分离现象。“无变化”占该项总分的 100%，“基质变粗,不均匀”占该项总分的 50%，“分层”占该项总分的 25%,总分 5 分。

耐寒稳定性:取凝胶约 10 g 置培养皿中,于 15 °C 放置 24 h,恢复至室温后观察有无油水分离现象。“无变化”占该项总分的 100%，“基质变粗,不均匀”占该项总分的 50%，“分层”占该项总分的 25%,总分 5 分。

耐热稳定性:将制备的样品于 40 °C 烘箱放置 12 h 观察是否有油水分层现象。“无变化”占该项总分的 100%，“基质变粗,不均匀”占该项总分的 50%，“分层”占该项总分的 25%,总分 5 分。

2.3.2 表观黏度的测定 利用 MR101 型流变仪,选用型号 CP50 椎板夹具(间距 0.053 mm,角度 1.018 °)测定各处方基质在 37 °时的表观黏度($n=3$)。

2.3.3 触变性的测定 利用 MR101 型流变仪,选用型号 PP50 椎板夹具(间距 1 mm)测定各处方基质在 25 °时的触变性,计算触变环面积,环面积越大,说明触变性越好($n=3$)。

2.4 凝胶空白基质考察^[4] 选择 1.5% CP 980NF,3% CMC-Na 和 5% HPMC K15M 进行对比试验,按 2.2 项下方法制备凝胶,以成型情况、流动性等为评价指标筛选凝胶剂的基质,见表 1。结果表明 5% HPMC K15M 制备的凝胶成型情况最差,3% CMC-Na 制备的凝胶效果最好,明显优于其他基质制备的凝胶。

2.5 单因素试验 按 2.2 项下方法,改变凝胶中一种物料成分的用量,固定其他用量不变,制备凝胶。以凝胶的黏度、触变性和稳定性等为指标,结果表明 CMC-Na、甘油和 tween-80 用量对凝胶剂的成型工艺均具有一定影响,选择 CMC-Na,甘油,tween-80 用量范围分别为 2.5~3.5,8~12,5~7 g。

2.6 中心组合设计

2.6.1 优化设计 选取 CMC-Na、甘油和 tween-80

表1 妇糜康凝胶空白基质筛选

基质	成型情况	流动性	均匀性	黏度	离心试验
1.5% CP 980NF	形成凝胶	流动	有细微颗粒	适中	未分层
3% CMC-Na	形成凝胶	流动	细腻,均匀	适中	未分层
5% HPMC K15M	未形成凝胶	几乎不流动	有颗粒,不均匀	偏小	分层

为考察因素,每个因素设定3个水平,分别以-1,0,1表示,因素水平见表2。采用Design-Expert设计软件安排试验,按2.2项下方法制备妇糜康凝胶,以各凝胶的稳定性、触变性(32℃)和黏度(32℃)为评价指标,试验安排及结果见表3。

表2 妇糜康凝胶基质处方星点试验因素水平

水平	X_1 CMC-Na	X_2 甘油	X_3 tween-80
-1	2.5	8	5
0	3.0	10	6
1	3.5	12	7

表3 妇糜康凝胶基质处方星点试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	稳定性 (Y_1)/分	触变性(Y_2) /Pa·s ⁻¹ ·mL ⁻¹	黏度(Y_3) /mPa·s
1	2.5	8	6	5	3 829.8	2 120.0
2	2.5	12	6	5	3 048.4	2 065.7
3	3.5	8	6	17.5	6 935.7	4 347.1
4	3.5	12	6	15	6 293.0	4 100.0
5	3.0	8	5	12.5	5 380.9	3 040.0
6	3.0	8	7	11.25	5 047.2	3 184.2
7	3.0	12	5	5	5 817.1	3 408.6
8	3.0	12	7	15	5 121.3	3 494.0
9	2.5	10	5	5	2 756.5	2 125.7
10	3.5	10	5	17.5	7 904.3	4 584.3
11	2.5	10	7	7.5	4 159.0	2 562.9
12	3.5	10	7	20	7 305.9	4 497.6
13	3	10	6	15	6 038.4	3 401.4

2.6.2 模型拟合与预测 根据测定结果,分别以 Y_1, Y_2, Y_3 为因变量, X_1, X_2, X_3 为自变量,采用3种数学模型^[5]进行回归拟合与分析,以回归模型的复相关系数(R^2)、调整复相关系数(adjusted R^2)、预测复相关系数(predicted R^2)、残差平方和、各变量的显著性为综合指标,判断并选取3种数学模型中最佳回归模型,得二次式方程为 $Y_1 = 53.978 + 11.875X_1 - 8.828X_2 - 12.344X_3 + 1.406X_2X_3$ ($P < 0.01, r = 0.966$), $Y_2 = -23 467.4 + 9 664.378X_1 +$

$3 073.43X_3 - 10.008X_2X_3 - 1 000.510X_1X_3$ ($P < 0.01, r = 0.959$), $Y_3 = -8 574.402 + 3 735.375X_1 + 23.563X_2 + 858.363X_3 - 261.950X_1X_3$ ($P < 0.01, r = 0.984$)。

2.6.3 效应面绘制与预测 根据二次式拟合方程,应用Design-Expert 7.0软件分别绘制各指标与影响因素的三维效应,见图1~3,得最佳处方 $X_1 = 3.5$ g, $X_2 = 8$ g, $X_3 = 5$ g, 预测值 $Y_1 = 20$ 分, $Y_2 = 7 815.843$ Pa·s⁻¹·mL⁻¹, $Y_3 = 4 442.731$ mPa·s。

2.7 验证试验 按优选的基质配方重复制备妇糜康凝胶3次,按2.3项下方法考察样品的稳定性、触变性和黏度,结果实测值分别为19.5分,7 686.9 Pa·s⁻¹·mL,4 325.9 mPa·s,按公式(预测值-实测值)/预测值×100%计算偏差的绝对值分别为2.50%,1.65%,2.63%,说明拟合方程可较好地描述因素与各指标的关系。

3 讨论

常用的水凝胶基质材料有卡波姆、纤维衍生物、海藻酸钠、琼脂、明胶等。其中CMC-Na,卡波姆及HPMC应用较多,这3种还是常用的生物黏附材料,与子宫或阴道黏膜产生生物黏附,能使凝胶剂黏附于腔道内,使药物不易流出,另外这些生物黏附材料在体内均能生物降解,无残留和毒副作用,故本文选择这3种材料作为凝胶基质的考察对象。

在凝胶剂的制备过程中发现,选用凝胶剂的铺展性、细腻度及冷冻、高热后是否分层等指标无法较好区分凝胶剂的质量。阴道凝胶的分布和滞留是评价药物是否能达到功效的一个重要参数^[6],而流变性能是评价凝胶在阴道内扩散和滞留的一个最基础的评价(属性)指标。适宜的黏度可使凝胶更好地保留在阴道,使药物与阴道紧密接触,有利于药物疗效发挥。故本文结合流变学指标评价凝胶的质量,以制备在使用过程中不易测漏的凝胶。

药物的加入对空白凝胶的黏度和稳定性具有一定影响。药物加入量越大,凝胶的黏度越大,但凝胶的稳定性可能会降低,故本文先提取蛇床子和苦参中有效成分,以减少给药量,增加妇糜康凝胶的稳定性。炉甘石对凝胶的稳定性影响较大,使用粒度大

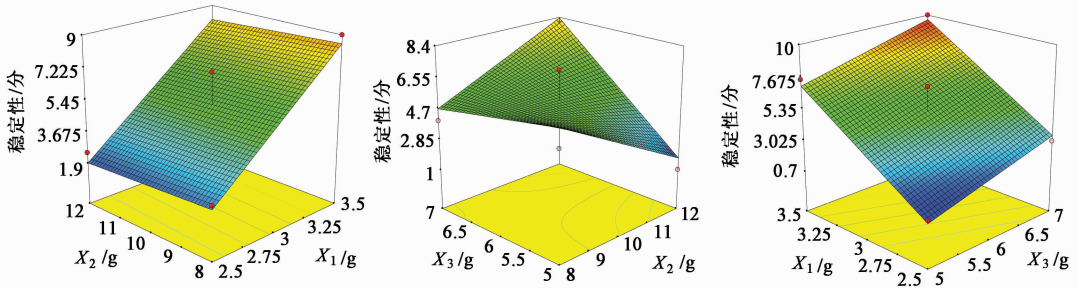


图1 妇糜康凝胶稳定性与 CMC-Na、甘油和 tween-80 用量的三维效应面和二维等高线

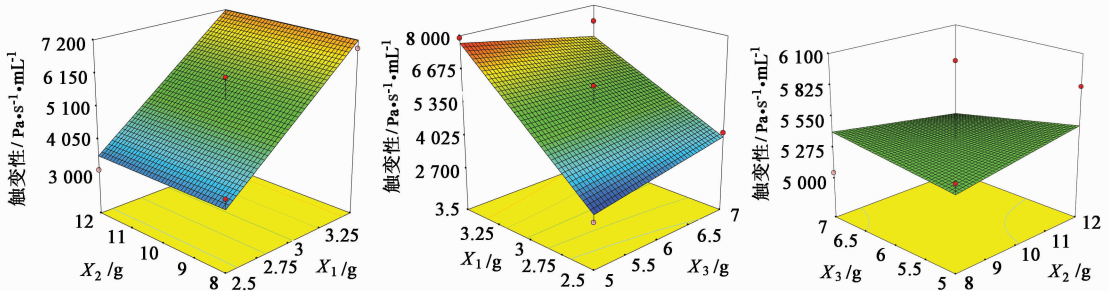


图2 妇糜康凝胶触变性与 CMC-Na、甘油和 tween-80 用量的三维效应面和二维等高线

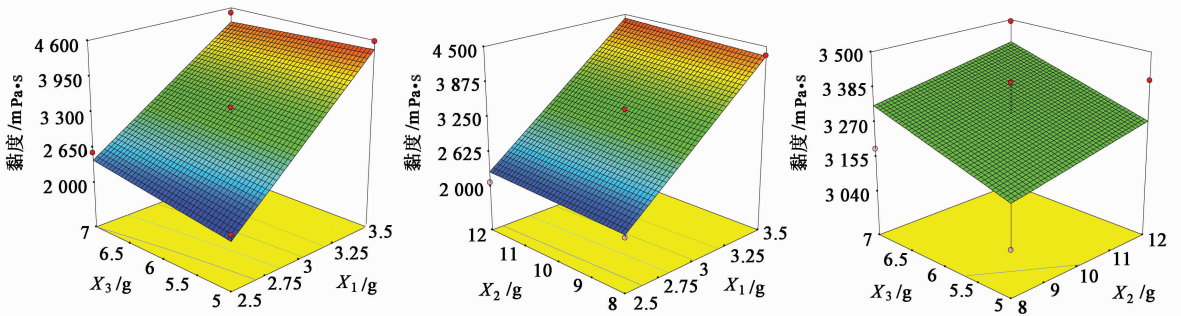


图3 妇糜康凝胶黏度与 CMC-Na、甘油和 tween-80 用量的三维效应面和二维等高线

的炉甘石制备的妇糜康凝胶在稳定性试验中会出现离心分层现象,不耐热耐寒。将超微粉碎的炉甘石与甘油研匀后研入凝胶,可更好地将炉甘石分散于凝胶中,可增加制剂的稳定性。

妇糜康凝胶基质在受到连续剪切作用时黏度下降发生软化,而当剪切作用力停止后黏度会逐步恢复,具有触变性的特性。触变环面积越大,说明凝胶恢复的时间越长。阴道壁通常有环形褶皱,凝胶剂在使用时,推入阴道是剪切行为,凝胶黏度降低,可流动至褶皱处,增加容纳剂量,故触变性越大越好。

[参考文献]

[1] 刘玠,翟春梅,褚利娟. 中药凝胶剂在宫颈炎中的应用进展[J]. 中医药学报,2011,39(5):88.

[2] 周刚,吕庆红. 中药阴道给药制剂研发问题的思考[J]. 中药新药与临床,2008,19(5):412.

[3] 刘宣麟,何承辉,邢建国,等. 复方没食子凝胶膏剂制备工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(20):39.

[4] 李珊,罗懿,欧阳荣,等. 正交设计优选润肤止痒凝胶的制备和含量测定[J]. 中国药师,2013,16(4):567.

[5] 晋兴华,张慧,赵振宇,等. D-最优混料设计优化尼莫地平骨架片的处方[J]. 中国药学杂志,2009,44(7):516.

[6] Neves J D, Bahia M F. Gels as vaginal drug delivery systems[J]. Int J Pharm,2006,318(1/2):1.

[责任编辑 刘德文]