

雷公藤多苷凝胶膏剂的处方优化

朱春赞, 张娣丹, 张永太, 吴仪涵, 冯年平*

(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的:优化雷公藤多苷的处方。方法:以膏体的初黏力、剥离强度、综合感官(外观性状、皮肤追随性、残留量)的综合评分为指标,通过正交试验考察甘羟铝、甘油、酒石酸、聚维酮 K90 用量对制剂处方的影响。结果:各因素均对制剂处方具有显著性影响,尤以甘油与甘羟铝用量对凝胶膏剂成型影响更大,最佳处方中聚维酮 K90-甘羟铝-甘油-酒石酸(1.50:0.15:30.0:0.15)。制备的雷公藤多苷凝胶膏剂膏体均匀,色泽一致,皮肤追随性好,敷贴无残留;初黏力、剥离强度及综合感官评分分别为 48.89,19.43,28.67 分。结论:采用正交试验优选雷公藤多苷凝胶膏剂处方可有效减少试验次数,便于综合分析制剂处方的影响因素,优化的制剂处方稳定可行。

[关键词] 雷公藤多苷; 凝胶膏剂; 处方优化; 综合加权评分

[中图分类号] R283.6;R944.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0016-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120016

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150428.1015.005.html>

[网络出版时间] 2015-04-28 10:15

Formulation Optimization of Tripterygium Glycosides Loaded Gel Paste ZHU Chun-yun, ZHANG Di-dan, ZHANG Yong-tai, WU Yi-han, FENG Nian-ping* (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation of tripterygium glycosides loaded gel paste. **Method:** With the overall weighted score of initial adhesion, peel strength and sensory (appearance, skin adhesive ability and residue of gel paste on the skin after peeling off) as index, the influence of contents of dihydroxyaluminum aminoacetate, glycerol, tartaric acid povidone K90 on characteristics of formulation were evaluated by undertaking experiments according to orthogonal design. **Result:** All the evaluated factors, especially the content of glycerol as well as dihydroxyaluminum aminoacetate, showed significant influence on characteristics of formulation. In the optimum formulation, the weight ratio of povidone K90 to dihydroxyaluminum aminoacetate, glycerol and tartaric acid was 1.50:0.15:30.0:0.15. The weighted scores of initial adhesion, peel strength and sensory of the optimum formulation were 48.89, 19.43 and 28.67, respectively. The prepared tripterygium glycosides loaded gel paste was uniform in size and color, exhibited good skin adhesive ability and no residue on skin after the peeling off of the gel paste. **Conclusion:** By using orthogonal experimental design, the formulation of glycosides loaded gel paste might be optimized effectively with reduced test times, and these factors influencing characteristics of formulation might be evaluated comprehensively. This optimized formulation is feasible and reproducible.

[Key words] tripterygium glycosides; gel paste; formulation optimization; comprehensive weighted score

雷公藤多苷是从雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 根中提取的极性较大的脂溶性有效部位^[1],具有抗炎、抑制免疫、抗生育、抗菌等活性,是当前临床上使

用较广泛的非甾体类免疫抑制剂,临床用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮及其他各种自身免疫性疾病等^[2-3]。但由于其毒副作用较大,治疗范围窄,临

[收稿日期] 20141021(002)

[基金项目] 上海市教委科研预算内项目(2013JW12)

[第一作者] 朱春赞,在读硕士,实验师,从事中药新剂型研究,Tel:021-51322210,E-mail:zhuchunyun@126.com

[通讯作者] *冯年平,教授,博士生导师,从事中药新剂型研究,Tel:021-51322198,E-mail:npfeng@hotmail.com

床使用受到限制。目前雷公藤多苷制剂主要为口服剂型,服用量较大,容易产生中毒症状,长期服用会对多种脏器系统产生损伤^[4-5]。凝胶膏剂具有给药剂量准确、载药量大、缓慢释放、血药浓度稳定、生物利用度高等优点^[6],拟将雷公藤多苷制成凝胶膏剂,通过经皮给药以降低其毒副作用。本实验采用正交试验优选雷公藤多苷凝胶膏剂的处方,分析处方中各辅料对制剂成型与相关性能的影响,为雷公藤多苷凝胶膏剂的开发提供借鉴。

1 材料

BSA2245 型 1/1 万电子天平(德国赛多利斯公司),CZY-G 型剥离强度测试仪(济南兰光机电技术发展中心),DG-200A 型初黏力测试装置(上海锴凯科技贸易有限公司),T25 型电动搅拌器(德国仪科)。雷公藤多苷(南京泽朗生物科技公司,批号 0520131612,纯度 98%),部分被中和的聚丙烯酸钠(NP-700),聚维酮 K90(美国亚什兰公司),乙二胺四乙酸(EDTA),甘羟铝、甘油、酒石酸(国药集团化学试剂有限公司),水为自制双蒸水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 雷公藤多苷醇溶液的制备 称取雷公藤多苷 1.0 g,置于小烧杯中,加入无水乙醇 3 mL,密封,超声 20 min 使溶解,配成 0.33 g·mL⁻¹雷公藤多苷乙醇溶液。

2.2 雷公藤多苷凝胶膏剂的制备 精密称取适量酒石酸、甘油、甘羟铝和聚维酮 K90。将聚维酮 K90 和酒石酸溶于水(60.0 g)中制备 I 相;另精密称取 EDTA 0.05 g,与甘羟铝加入盛有甘油的另一乳钵中,搅拌混匀,加入 NP-700 5.0 g 继续混合均匀,作为 II 相。将 2.1 项下雷公藤多苷醇溶液加入 II 相中,搅拌均匀,少量多次加入 I 相,利用电动搅拌器搅拌 15 min,静置脱气,涂布于无纺布,盖上防黏层,常温放置 5 d,即得。

2.3 质量评价 以初黏力、剥离强度、综合感官(包括外观性状、皮肤追随性、残留量)的综合加权评分为指标来评价该凝胶膏剂的质量,结合文献报道与凝胶膏剂临床应用情况^[7],设置三者的权重分别为 0.5,0.2,0.3。

2.3.1 初黏力测定 采用《中国药典》2010 年版斜面滚球法测定^[8]。取凝胶膏剂,固定于长 30 cm,与水平成 30°角的斜面滚球装置中,除去防黏层,膏面向上,中间留出 5 cm 膏面,其余部分用涤纶薄膜覆盖。取一定质量规格的钢球,自斜面顶端自由滚下,平行操作 3 次,3 次试验应均能黏住钢球为符合规定,若小球黏不住,再取小一号的钢球试验,直至 3 次试验均能黏住小球,记录此时的球号,测得最大球号为 30 号球。

2.3.2 剥离强度测定^[9] 取凝胶膏剂,揭去防黏层,膏面粘贴于干净的不锈钢板上,反复压紧,确保黏接面无气泡存在,放置 10 min,将凝胶膏剂的一端拉起,用指针式推拉力计钩住,与不锈钢板呈 180°反向并以一定速度将凝胶膏剂剥离钢板,记录拉力计的读数,计算剥离强度得分。

2.3.3 综合感官评分 包括外观性状、皮肤追随性、残留量,每项占 10 分,总计 30 分。外观性状以膏体均匀细腻、无药物颗粒状胶团、无明显气泡等为满分;皮肤追随性以将雷公藤凝胶膏剂贴于手腕,同一人用力甩 10 次不掉为 10 分,以未甩掉的次数相应的打分;残留量是以相同方式 180°剥离,观察残留情况及膏面的破坏程度。

2.4 正交试验 在前期研究基础上,同 2.2 项下固定部分辅料用量,选择甘羟铝、甘油、酒石酸、聚维酮 K90 用量为考察因素,以初黏力、剥离强度、综合感官为评价指标,采用 L₉(3⁴) 正交表安排试验,运用 SPSS 18.0 软件分析数据,试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

表 1 雷公藤多苷凝胶膏剂基质处方正交试验分析(n=3)

Table 1 Orthogonal test analysis of formulation of tripterygium glycosides loaded gel paste (n=3)

No.	A 聚维酮 K90/g	B 甘羟铝/g	C 甘油/g	D 酒石酸/g	初黏力/分	剥离强度/分	综合感官/分	综合评分/分
1	1.5	0.15	25.0	0.15	40.56	15.90	24.33	80.79
2	1.5	0.20	30.0	0.20	46.16	45.99	55.49	61.48
3	1.5	0.25	35.0	0.25	24.44	8.45	21.00	53.90
4	2.0	0.15	30.0	0.25	49.44	16.09	21.67	87.20
5	2.0	0.20	35.0	0.15	48.33	19.88	13.00	81.22
6	2.0	0.25	25.0	0.20	9.44	3.84	9.67	22.95
7	2.5	0.15	35.0	0.20	32.22	14.47	21.00	67.70
8	2.5	0.20	25.0	0.25	16.67	9.07	10.67	36.41
9	2.5	0.25	30.0	0.15	46.11	12.04	13.00	71.15

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Analysis of variance for compositve score

变异来源	<i>f</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
A	2	1 459.65	729.83	517.53	<0.01
B	2	4 086.83	2 043.42	1 449.01	<0.01
C	2	6 247.60	3 123.80	2 215.12	<0.01
D	2	1 853.76	926.88	657.26	<0.01
误差	18	25.38	1.41		

注： $F_{0.05}(2,18) = 3.55, F_{0.01}(2,18) = 6.01$ 。

方差分析表明各因素对方剂工艺均具有极显著性影响。由直观分析可知,各因素对初黏力的影响顺序为 $C > D > B > A$,这可能是由于甘油(保湿剂)和酒石酸(交联调节剂)用量减少时交联不足,膏体初黏力增加;对剥离强度的影响排序为 $B > C > D > A$,即甘羟铝用量减少时,膏体内聚力差,剥离强度增大;聚维酮 K90(黏合剂)对综合感官影响最大。甘羟铝能提供 Al^{3+} 与骨架材料中聚维酮 K90 交联固化成型,形成交联型基质,故随着甘羟铝用量的增大,能加强基质交联作用,使凝胶层的内聚力增大,初黏力增大,但用量增大易造成基质交联过度,使剥离强度减少。甘油作为保湿剂可防止基质中水分的挥发,但保湿剂用量的增大易造成基质较稀,初黏力降低,而用量过低则易造成凝胶膏剂失水率增加,从而影响剥离强度。酒石酸作为交联调节剂能够调节交联反应速度,一般在偏酸性条件下反应速度较快;但酸性过强时,局部反应过快,导致膏体不易混合均匀,影响巴布膏的剥离强度。综合考虑,优选处方的最佳配比为 $A_1B_1C_2D_1$,即聚维酮 K90-甘羟铝-甘油-酒石酸(1.50:0.15:30.0:0.15)。

2.5 验证试验 称取雷公藤多苷 1.0 g,共 3 份,按优选的基质处方进行配比,按 2.1 和 2.2 项下方法制备雷公藤多苷凝胶膏剂,结果初黏力评分分别为 48.33, 50.00, 48.33 分;剥离强度得分依次为 19.74, 19.35, 19.20 分;综合感官评分依次为 28, 29, 29。说明制备的凝胶膏剂黏附性能好,膏体均匀,色泽一致,皮肤追随性好,敷贴无残留。

3 讨论

凝胶膏剂基质一般由黏合剂、保湿剂、交联剂等组成^[10]。本文选择聚维酮 K90 为黏合剂,甘油为保湿剂,甘羟铝为交联剂,NP-700 为增稠剂,酒石酸和 EDTA 为交联调节剂,水为溶剂。与雷公藤多苷片剂等内服剂型相比,凝胶膏剂载药量大,在保证药效的前提下,可显著降低其毒副作用。凝胶膏剂的膏体质量受辅料种类、处方配比、制备工艺等因素的影

响^[11-12]。本文所考察的制剂辅料中,均对凝胶膏剂质量产生了显著影响,尤以甘油和甘羟铝影响最为显著。甘羟铝能提供 Al^{3+} 与 NP-700 中羧基交联形成交联型基质,用量过少,基质交联不完全,膏体内聚力差,但能够增加黏性;用量过多又会使基质交联过度,膏面黏性降低^[13-14]。预试验发现若涂布后渗布严重,则可增加酒石酸的用量,调节 pH,使释放出更多的铝离子,进而提高交联度;亦可通过增加甘羟铝的用量来提高交联度,以减少渗布现象。研究还发现由于基质黏度较大,搅拌速度太快、时间过长会产生气泡,影响膏体的外观性状,可在涂布前经真空干燥箱减压脱气来解决此问题。

[参考文献]

[1] 郭雪红. 雷公藤多苷的药理作用及临床应用概述[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1199-1202.

[2] 李敬敏, 王丽. 雷公藤多苷和白芍总苷药理及毒理作用的比较[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(5): 631-632.

[3] 何昱, 石森林, 张茹萍, 等. 雷公藤多苷主要有效成分的含量研究[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 197-200.

[4] 贾春伶. 雷公藤不良反应的文献调查与分析[J]. 北京中医, 2006, 25(1): 45-47.

[5] 杨臣, 吴春敏. 雷公藤多苷片的不良反应与防治[J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 276-277.

[6] 刘淑芝, 郭春燕, 金日显. 中药巴布剂研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 62-64.

[7] 张一帆, 黄俊山, 李星, 等. 正交实验法优选交泰巴布剂的基质配方[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(22): 5-8.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 9.

[9] 王雨, 郭伟英. 葛根苓连巴布剂的制备工艺研究[J]. 辽宁医学院学报, 2007, 28(4): 15-17.

[10] 呼永河, 刘爱琴, 李静, 等. 中药巴布剂的基质研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2093-2096.

[11] 薛彩红, 罗远, 梁健钦, 等. 优化壮药六味巴布剂的处方及制备工艺[J]. 中药材, 2013, 36(10): 1694-1697.

[12] 宋信莉, 刘文. 正交试验法优选老鹳草巴布剂基质配方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 52-54.

[13] 刘方艺, 谢友良, 蒋东旭, 等. 正交设计法优化经络贴巴布剂基质配方研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(10): 68-70.

[14] 徐剑, 郑曙光. 正交试验优化骨炎消巴布剂的基质处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 39-41.

[责任编辑 刘德文]