

染料木素水溶性栓剂处方及制备工艺优选

孟庆杰, 潘五九, 王伟明*
(黑龙江省中医研究院, 哈尔滨 150036)

〔摘要〕 目的:研究染料木素水溶性栓剂处方及其制备工艺。方法:采用正交试验法筛选以聚乙二醇为主体的水溶性栓剂最佳处方,考察不同比例基质对栓剂外观和融变时限的影响。考察成型温度和冷却时间对栓剂性状和融变时限的影响。结果:染料木素栓剂制剂工艺的影响因素大小为硬脂酸聚烃氧(40)酯>甘油>聚乙二醇 4000;确定染料木素水溶性栓剂最佳处方组成及比例为聚乙二醇 4000-硬脂酸聚烃氧(40)酯-甘油为 6:3:4;栓剂最佳成型温度 70℃,冷却时间 0.5 h。结论:该栓剂的处方设计合理,制备工艺简单可行。

〔关键词〕 染料木素;栓剂;聚乙二醇;制备工艺

〔中图分类号〕 R283.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)10-0063-03

Optimization of Prescription and Preparation Technology
for Genistein Water-solubility Suppository

MENG Qing-jie, PAN Wu-jiu, WANG Wei-ming*
(1. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To study on prescription screening and preparation technology of genistein water-solubility suppository. **Method:** Optimum prescription of this water-solubility suppository with polyethylene glycol as main part was screened by orthogonal design test. Influence of different proportions of matrix on appearance and dissolution variable time limit of this suppository was investigated. Influence of molding temperature and cooling time on appearance and dissolution variable time limit of this suppository was investigated. **Result:** Range of influencing factors for genistein water-solubility suppository was S-40 > glycerine > PEG 4000. The best prescription of genistein water-solubility suppository was PEG 4000-S-40-glycerol 6:3:4. Optimal molding temperature was

〔收稿日期〕 20111225(005)

〔第一作者〕 孟庆杰,硕士,工程师,从事中药新药工艺与质量标准研究,Tel:18745045676, E-mail: mengqingjie6646499@163.com

〔通讯作者〕 *王伟明,博士,研究员,硕士生导师,从事中药剂型改革研究,Tel: 0451-55665478, E-mail: zyyjy@163.com

[7] 颜廷旭,杨星钢,高永生,等.星点设计-效应面法优化四逆散渗透泵片处方[J].中国新药杂志,2010,19(21):1986.

[8] 李晶,张洪霞,朱鸿敏,等.星点设计-效应面法优化升阳散火汤提取工艺[J].沈阳药科大学学报,2010,27(5):392.

[9] Rosa P A J, Azevedo A M, Aires-Barros M R. Application of central composite design to the optimisation of aqueous two-phase extraction of human antibodies[J].Chromatogr A,2007,1141(1/2):50.

[10] Ensieh Ghasemi, Farhad Raofie, Nahid Mashkouri Najafi. Application of response surface methodology and central composite design for the optimisation of supercritical fluid extraction of essential oils from *Myrtus communis* L. leaves [J]. Food Chem, 2011, 126(3):1449.

[11] 何群,王净净,钟艳,等.愈痛灵颗粒剂中 3 种挥发油的提取及β-环糊精包合物的制备研究[J].中成药,2002,24(9):660.

[12] 中国药典.一部[S].2010;附录 XD.

[13] 张代佳,吕增益.微波技术在植物细胞内有效成分提取中的应用[J].中草药,2000,31(9):附 5.

[责任编辑 仝燕]

70 ℃, cooling time was 0.5 h. **Conclusion:** This optimized prescription was rational. Preparation technique was easy and practicable.

[**Key words**] genistein; suppository; polyethylene glycol; preparation technique

染料木素(GS)属于异黄酮类化合物,又称为染料木黄酮、金雀异黄酮、5,7,4'-三羟基异黄酮,外观淡黄或灰白色粉末,溶于二甲基亚砷(DMSO)和乙醇,几乎不溶于水,广泛存在于豆科植物中^[1-2]。由于其具有与雌激素相似的化学结构,可选择性地与雌激素受体(estrogen receptors, ERs)结合,表现出雌激素样活性,故又被称为植物雌激素^[3]。众多研究表明,GS对女性乳腺癌、心血管疾病、骨质疏松症、妇女绝经期综合征等具有很好的预防和治疗作用。但其口服生物利用度极低,限制了其临床应用^[4-6],使得目前对GS栓剂的研究甚少。本课题组研制了以聚乙二醇(PEG)为基础的GS水溶性栓剂,以期增加给药途径,减少肝脏首过效应和更好地发挥其药效,并通过正交实验对GS栓剂的最佳处方进行筛选,同时考察制备工艺的关键影响因素。

1 材料

RBV-4 型自动融变时限检查仪(天津药典标准仪器厂),Sartorius BSA224S-CW 型电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司),GS(实验室自制),PEG4000(药用级,南京威尔化工有限公司),甘油(药用级,南京威尔化工有限公司),硬脂酸聚烃氧(40)酯(S-40,药用级,南京威尔化工有限公司),聚山梨醇酯(吐温-80,药用级,南京威尔化工有限公司),液体石蜡(药用级,莱阳市双双化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 处方筛选 根据前期初步试验,在栓剂成型前提下,确定 PEG4000、S-40、甘油为考察因素,进行正交试验,因素水平见表 1,正交试验安排见表 2,方差分析见表 3。采用综合评分法评价制得栓剂的优劣,以外观形态(Q_1)、融变时限(Q_2)为评价指标进行综合评分,综合分数为上述指标分数之和。

Q_1 :将栓剂置于白纸上,于自然光线下观察其外观。观察指标为栓剂的完整度、颜色均匀度、表面光滑度以及用手触摸感觉的舒适度。外观完整、颜色均匀、表面光滑、无气泡、硬度适宜者为 10 分;有少量气泡或表面粗糙干涩者为 8 分;有大量气泡或过硬者为 5 分;颜色不均匀、有裂纹或手捏即碎者为 0 分。

Q_2 :按照《中国药典》2010 年版附录 XB 项下融

变时限检查法^[7]测定。融变时限 ≤ 40 min 者为 10 分;在 40 ~ 60 min 者每延长 1 min,分数相应减少 0.5 分,>60 min 者为 0 分。

表 1 染料木素水溶性栓剂处方筛选正交试验因素水平

水平	A PEG4000	B S-40	C 甘油
1	9	1.5	0.5
2	7	3	1
3	3	6	2

表 2 染料木素水溶性栓剂处方筛选正交试验安排

No.	A	B	C	Q_1	Q_2	综合评分
1	1	1	1	8.0	8.5	16.5
2	1	2	2	5.0	7.5	12.5
3	1	3	3	5.0	1.5	6.5
4	2	1	2	5.0	9.5	14.5
5	2	2	3	8.0	9.0	17.0
6	2	3	1	5.0	1.5	6.5
7	3	1	3	10.0	10.0	20.0
8	3	2	1	8.0	0.5	8.5
9	3	3	2	10.0	0	10.0
K_1	11.83	17.00	10.83			
K_2	12.67	13.00	12.33			
K_3	13.17	7.67	14.50			
R	1.33	9.33	3.67			

表 3 处方筛选方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2.72	2	1.36		
B	131.56	2	65.78	48.33	<0.05
C	20.39	2	10.19	7.49	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 。

由正交试验结果可知,各因素对GS栓剂制备工艺的影响次序为 $B > C > A$,其中B因素对试验结果有显著性影响,A,C因素对试验结果均无显著性影响。确定最佳处方为 $A_3B_1C_3$,即PEG4000-S-40-甘油3:1.5:2。

2.2 制备方法 采用热熔法制备,按上述正交试验的处方比例投料,取PEG4000,S-40于水浴加热使融化,加入相应量甘油和适量吐温-80,搅匀,取GS逐渐加入熔融基质中,边加边搅拌,搅匀后注入已涂好液体石蜡的栓剂模具中,降至室温,移置-20 ℃

冷却,取出,削去溢出部分,脱模,即得。

2.3 成型工艺考察

2.3.1 成型温度的选择 根据预试验结果,以药物与基质混合均匀度、混合物流动性和栓剂颜色为指标,对成型温度进行考察。结果显示,GS栓剂在温度低于65℃时药物与基质不易混匀、流动性差;温度高于75℃时药物与基质混合均匀、流动性均较好,但成品颜色加深;基质温度在70~75℃时加入药物,药物与基质混合均匀且流动性好易于注模,成品颜色也较佳。故选择70℃作为栓剂的成型温度。

2.3.2 冷却时间的选择 按筛选的最佳处方和成型温度制备GS栓剂,分别于-20℃冷却0.5,1,2,4h脱模,考察冷却时间对栓剂外观、硬度和融变时限的影响。结果栓剂外观均完整、光滑;硬度均适中;融变时限分别为40,41,42,43min。即冷却时间对栓剂外观及硬度、融变时限均影响甚微,为节省时间,确定栓剂冷却时间为0.5h。

2.4 验证试验 为保证制剂工艺的重复性和可行性,对优选的最佳处方和成型工艺进行3次验证试验。结果综合评分均为20分,证明优化处方和工艺条件设计合理,稳定性好,可操作性强。同时按2010年版《中国药典》规定^[8],对3批栓剂的重量差异进行检查,结果均符合《中国药典》要求。

3 讨论

中药阴道栓剂处方设计一般应考虑基质的选择,基质释药应缓慢而持久,使药物在局部发挥持久作用^[9]。经大量预试验,比较不同种类的脂溶性和水溶性基质,考虑到水溶性基质溶解速度受限,可缓慢释放药物,有利于发挥局部药效,同时结合GS性质,确定采用水溶性基质作为GS栓剂的基质。在栓剂能成型的前提下,以外观形态和融变时限为考

察指标,通过正交试验筛选基质最佳处方。

由于GS为难溶性药物,几乎不溶于水,而阴道中仅存少量体液,GS既不易溶出也不易吸收。为此,在栓剂处方中加入少量的表面活性剂吐温-80,其可增加药物的亲水性,加速药物向分泌液中扩散,有助于药物的释放和吸收。同时栓剂中的甘油可增加栓剂的润滑性,减少对机体的刺激性。本研究制备的栓剂外观、质量差异和融变时限均符合《中国药典》的要求。

[参考文献]

- [1] 张萍,郑万金,仲英. 染料木素的研究进展[J]. 齐鲁药事,2008,27(2):103.
- [2] Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes [J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2000,75(4/5):265.
- [3] 余立华,刘康,刘保林. 染料木素的药理作用[J]. 药学与临床研究,2010,18(3):299.
- [4] 黄枚,陈利铭. 染料木素防治癌症的研究进展[J]. 海峡药学,2000,12(3):9.
- [5] 王剑波,顾宜,郭萍,等. 紫外分光光度法测定染料木素胶囊含量和溶出度[J]. 药物分析杂志,2004,24(5):473.
- [6] 何礼,韩瑞伟,唐晓飞,等. 正交设计联用星点设计-效应面法优化染料木素胶束制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):12.
- [7] 中国药典. 二部[S]. 2010:附录X B.
- [8] 中国药典. 一部[S]. 2010:附录I W.
- [9] 陈华. 妇阴康洁栓剂制备工艺研究[J]. 中国药业,2006,15(6):30.

[责任编辑 全燕]