

黄连解毒凝胶的制备工艺研究

张卫华¹, 聂其霞², 张保献^{2*}, 王国华¹, 臧琛², 李慧²

(1. 北京因科瑞斯生物制品研究所, 北京 102209; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 建立黄连解毒凝胶的制备工艺。方法: 根据高分子凝胶的物理化学性质, 和黄连解毒提取物中3个有效部位的物理化学性质, 同时结合口服凝胶的特点, 对高分子凝胶辅料及制备工艺进行探索。结果: 研制出了具有胃黏膜良好黏附性能的黄连解毒口服凝胶。结论: 该制备工艺可操作性强, 制备工艺可行。

[关键词] 黄连解毒; 凝胶; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)02-0011-03

现代研究认为幽门螺杆菌是慢性胃炎、消化性溃疡的最主要病因。药理研究证明, 黄连解毒汤对幽门螺杆菌(Hp)有明显的抑制和杀灭作用。黄连黄柏中的小檗碱有抗微生物、抗溃疡、抗炎等作用; 黄芩中的黄芩苷有抗微生物、抗变态反应和抗炎作用; 栀子中的栀子苷对幽门结扎大鼠呈胃酸分泌抑制作用。由于该药是用于治疗胃病, 希望在胃部有较长的治疗条件, 而高分子水凝胶具有良好的生物黏附性^[1], 能黏附于胃黏膜, 一方面能保护胃黏膜不受刺激, 同时能延长药物在胃中的滞留时间, 便于充分发挥药效。故我们将它制成治疗胃溃疡的口服凝胶制剂。为制成制剂需要, 提取方中各药的有效部位, 黄连黄柏提取小檗碱, 黄芩提取黄芩苷, 栀子提取栀子苷。

1 仪器与试药

BL 旋转黏度计(日本)。

黄连、黄柏、栀子、黄芩购自北京药材公司。

羧甲基纤维素钠(CMC-Na, FH6, 产地北京), 黄原胶(1 300 ~ 1 500cps, 北京精求化工有限责任公司), 瓜耳豆胶(5 500 cps, 印度), 琼脂(福建泉州泉港化工厂), 卡拉胶(北京化学试剂公司), 山梨酸钾(北京维尔康精细化工有限责任公司), 以上材料均为食用级。

卡波姆(Cb934pNF, BFGOODRICH CO.), 羟丙基纤维素(HPC, 北京化学试剂公司), 羟丙基甲基纤维

素(HPMC, K-15M, 上海卡乐康公司), HPMC(K-7M, 上海卡乐康公司), 海藻酸钠(50cps, 北京化学试剂公司), 阿拉伯胶(北京化学试剂公司), 聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 北京化学试剂公司), 聚乙烯醇(PVA, 北京化学试剂公司), 明胶(北京化学试剂公司), 以上材料均为药用级。

2 方法与结果

2.1 黄连解毒提取物的制备 溶媒法制得3个提取物: 黄连黄柏提取物, 黄芩提取物, 栀子提取物, 其中黄连黄柏提取物中盐酸小檗碱含量达80%, 黄芩提取物中黄芩苷含量达70%, 栀子提取物中栀子苷含量达26%, 按处方比例混和3个提取物, 即得黄连解毒混和提取物, 混和提取物中3个成分含量总计达50%。每克混和药粉相当于11.44 g 生药。

2.2 黄连解毒凝胶制备工艺研究

2.2.1 溶剂的选择 3个提取物分别制成水溶液依次加入空白凝胶基质中, 均有沉淀产生, 不能得到均匀凝胶。而混和提取物的甘油溶液加入凝胶基质中, 可以得到均匀凝胶, 故选用甘油作为混和提取物的溶剂。

2.2.2 空白凝胶基质筛选 各种凝胶辅料采用常用量, 再加适量纯化水制成空白凝胶基质。黄连解毒混和提取物加甘油溶解后, 加入凝胶基质中, 搅拌均匀, 观察性状, 结果见表1。

由表1可知, 卡波姆、HPMC、琼脂可作为黄连解毒凝胶剂基质。但卡波姆做得凝胶太黏稠无法口服, 琼脂凝胶在实验中发现载药量小, 且在人工胃液中释放太慢。故最终确定以HPMC为凝胶基质。

2.2.3 凝胶配方正交优选

[收稿日期] 2009-06-05

[通讯作者] *张保献, Tel: (010) 84014127; E-mail: zhang-baoxian925@163.com

表 1 空白凝胶基质筛选

基质	结果
Cl934p	得到均匀凝胶,较黏稠
Cl974p	得到均匀凝胶,较黏稠
阿拉伯胶	不能得到均匀凝胶
黄原胶	不能得到均匀凝胶
黄原胶-阿拉伯胶	不能得到均匀凝胶
海藻酸钠	不能得到均匀凝胶
HPMC(E-30)	得到均匀凝胶
HPMC(K-7M)	得到均匀凝胶
HPMC(K-15M)	得到均匀凝胶
瓜耳豆胶	不能得到均匀凝胶
Cl934P-琼脂	得到均匀半固体凝胶
琼脂	得到均匀半固体凝胶
明胶	不能得到均匀半固体凝胶
卡拉胶	不能得到均匀半固体凝胶

2.2.3.1 黄连解毒凝胶制备方法 各种凝胶辅料适量,柠檬酸适量,加适量纯化水制成空白凝胶基质。处方量的黄连解毒混和提取物加 8% 甘油溶解后,加入凝胶基质中,搅拌均匀,进行观察。

分别以常用量的 HPMC (K-15M)、HPMC (K-7M)、HPMC (E-30) 为基质制得的口服黄连解毒凝胶,均一,外观较好,但在 0~5℃ 冰箱中放置 1 周,观察,有细小碎片状物出现,凝胶的配方及相关辅料用量有待进一步考察。根据药物成分和凝胶基质性质,选择柠檬酸和酒石酸为稳定剂进行筛选,发现甘油用量为 8% 的 HPMC 凝胶基质,加入适量柠檬酸后,能够制得稳定、均匀凝胶。

2.2.3.2 配方优选 以 HPMC 黏度(A)、HPMC 用量(B,%)、柠檬酸用量(C,%)、为考察因素,选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,以凝胶均匀性、黏稠度、离心稳定性($3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$)、冷冻稳定性(-5℃)、冷藏稳定性(0~5℃)、室温稳定性为考察指标,按照表 2 设计对每项考察指标进行评分,加权系数设置为:均匀性 0.2,黏稠度 0.1,离心稳定性 0.2,冷冻稳定性 0.2,冷藏稳定性 0.2,室温稳定性 0.1,并进行综合评分,优选确定最佳参数。因素水平见表 3,正交试验结果见表 4,方差分析见表 5。

由表 5 结果可知,A,C 因素对结果均有显著影响,B 因素对结果有极显著影响,分析确定最佳条件为: $A_1B_2C_2$,即 HPMC (K-15M) 为凝胶基质,HPMC

(K-15M)用量为 1%,柠檬酸用量为 2% 的凝胶基质配方。

表 2 凝胶考察指标评分表

凝胶考察指标		评分标准	
凝胶均匀性	一般(2~4)	较好(5~7)	好(8~10)
黏稠度	黏稠,难搅拌	较黏稠,不易搅拌(5~7)	易搅拌
离心稳定性 ($3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$)	明显分层 (0~2)	不分层,但有外观轻微变化	无分层,外观无明变化
冷冻稳定性	明显分层 (0~2)	不分层,但有外观轻微变化	无分层,外观无明变化
冷藏稳定性	明显分层 (0~2)	不分层,但有外观轻微变化	无分层,外观无明变化
室温稳定性	明显分层 (0~2)	不分层,但有外观轻微变化	无分层,外观无明变化

表 3 因素水平表

因素	水平		
	A (HPMC 黏度)	B (HPMC 用量%)	C (柠檬酸用量%)
1	K-15M	2	4
2	K-7M	1	2
3	E-30	0.5	1

试验考察中发现甘油用量对凝胶基质稳定性没有明显影响。同时为矫正口味和防腐,分别对甘油用量、矫味剂、防腐剂进行单因素考察。

2.2.4 甘油用量考察 以上述正交优选的凝胶基质配方为基础,对甘油用量进行考察,结果:甘油用量 8%,凝胶均一,黏稠度较好;甘油用量 12%,凝胶均一,黏稠度适中,易于服用。故选择甘油用量为 12%。

2.2.5 矫味剂的选择 上述实验制得黄连解毒凝胶苦味较重,为便于服用,对矫味剂种类和用量考察。初步筛选甜菊苷作为矫味剂,用量 2.5%,即可满足口感要求,所制得的凝胶均一性较好。为长期保存需要,对防腐剂进行初步筛选,发现凝胶基质中加入 0.2% 的山梨酸钾,不影响凝胶均一性。

以上述已初步确定的凝胶基质处方:即以 HPMC (K-15M) 为凝胶基质,HPMC (K-15M) 用量为 1%,柠檬酸用量为 2%,矫味剂甜菊苷用量为 2.5%,防腐剂山梨酸钾用量为 0.2%,甘油用量为 12%,制得处方量的黄连解毒口服凝胶,并进行考察,结果见表 6。

表 4 正交试验统计表

试验号	A	B	C	D	凝胶均 一性	黏稠度	离心 稳定性	冷冻 稳定性	冷藏 稳定性	室温 稳定性	总评分
1	1	1	1	1	8	2	10	10	10	10	26.8
2	1	2	2	2	9	3	10	10	10	10	27.9
3	1	3	3	3	9	9	8	8	8	9	17.8
4	2	1	2	3	9	4	8	8	8	9	22.3
5	2	2	3	1	8	7	7	7	7	9	19.8
6	2	3	1	2	8	8	6	6	6	8	17.7
7	3	1	3	2	9	9	6	6	6	6	17.5
8	3	2	1	3	9	9	8	8	8	8	22.8
9	3	3	2	1	8	10	6	6	6	8	17.8
I	72.50	66.6	67.30	64.40							
II	59.80	70.5	68.00	63.10							
III	58.10	53.3	55.10	62.90							

表 5 正交试验方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P 值
A	41.28	2	20.64	93.3518	<0.05
B	54.22	2	27.11	122.5980	<0.01
C	35.08	2	17.54	79.3317	<0.05
D	0.44	2	0.22		

$F_{1-0.05}(2,2) = 19, F_{1-0.01}(2,2) = 99$

表 6 黄连解毒口服凝胶配方稳定性及防腐效果考察

考察 指标	口味	室温	冰箱 0~5℃ 放置 1 周	离心 3 000 r·min ⁻¹	冷冻 (-5℃)	防腐 效果
考察 结果	较甜,略 带苦味	均匀 凝胶	不分层均 匀凝胶	不分层均 匀凝胶	不分层均 匀凝胶	合格

结论:上述凝胶配方稳定性考察及防腐效果符合要求。

确定制备工艺如下:凝胶配方为 HPMC (K-15M) 用量为 1%, 柠檬酸用量为 2%, 甘油用量为 12%, 矫味剂甜菊苷用量为 2.5%, 防腐剂山梨酸钾用量为 0.2%。

防腐剂、矫味剂、柠檬酸加适量纯化水溶解; HPMC(K-15M) 加上述水溶液, 搅拌, 放置, 使其充分溶胀成凝胶基质备用; 处方量黄连解毒混和提取物加适量甘油置水浴上溶解, 趁热把药液加入到凝胶

基质中, 搅拌均匀, 放冷至室温, 即得。

3 讨论

黄连解毒汤在临床上应用多年, 主治疗一切实热火毒热盛证, 现代药理研究表明黄连解毒汤对幽门螺旋杆菌有明显的抑制和杀灭作用, 临床观察也证实了这一点。黄连解毒汤传统工艺为水煎提取, 其中所含有的小檗碱、黄芩苷在溶液中易发生沉淀反应, 造成有效成分的损失, 也使药物疗效大大降低。本文采用新提取工艺, 大大提高了有效成分的含量, 减少了服用量, 也使疗效得到提高。因为黄连解毒汤是在胃发挥作用, 本文中采用具有良好生物黏附性和缓控释作用的凝胶剂, 以延长药物在胃内滞留时间, 充分发挥治疗作用。

[参考文献]

- [1] 张建军, 屠锡德. 互聚复合物形成对口腔粘膜粘附片释放的影响[J]. 中国药科大学学报, 2000, 31(4): 254.
- [2] 李硕, 陈相明, 徐立. 苦参凝胶的制备及其应用[J]. 药学实践杂志, 1999, 17(6): 341.
- [3] 马树人, 钟天耕, 于筛成. 丹参酮凝胶的释药性研究[J]. 中成药, 1999, 21(12): 617.