

正交试验优选雷公藤涂膜剂的基质组成

钱丽萍, 阙慧卿, 林 绥*, 彭华毅, 郭舜民

福建省医学科学研究院, 福建 福州 350001

摘要: 目的 优选雷公藤涂膜剂基质的组成和配比。方法 采用正交试验法, 以外观质量、成膜时间为指标, 确定基质中不同辅料的最佳配比。结果 以聚乙烯醇-124、CMC-Na、甘油比例为 4:1:2 制得的涂膜剂最稳定。结论 优选得到的配方设计合理, 制备工艺简单, 质量可控, 可以为工业生产提供理论基础。

关键词: 雷公藤涂膜剂; 正交设计; 基质组成; 涂膜剂

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)06-0442-03

Optimization on metrical composition in Tripterygium Plastics by orthogonal test

QIAN Li-ping, QUE Hui-qing, LIN Sui, PENG Hua-yi, GUO Shun-min

Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

Abstract: Objective To optimize the metrical composition and its ratio in Tripterygium Plastics. **Methods** The best ratio of different materials in the matrix was determined by orthogonal test, using appearance quality and film-forming time as index. **Results** The best ratio of PVA-124, CMC-Na, and glycerol for making the most stable plaster was 4:1:2. **Conclusion** The optimized formulation is well designed with simple preparation process and controllable quality, which could provide a theoretical basis for industrial production.

Key words: Tripterygium Plaster; orthogonal design; metrical composition; Plastics

雷公藤 *Tripterygium willfordii* Hook. f. 系卫矛科雷公藤属植物, 临床应用于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病, 已获得较好评价^[1-2], 在国内的应用越来越广泛, 并引起国际的重视。雷公藤内酯醇^[3-4]是雷公藤中具有抗炎、免疫调节等作用的活性成分, 但它的有效剂量和中毒剂量接近, 使其应用受到毒性大的限制。透皮吸收制剂是一种新型的给药系统, 具有无胃肠刺激及肝脏首关效应, 能控制药物进入体内速率, 使用方便等优点。它在新技术、新剂型、新工艺中处于前沿位置, 成为目前新型给药系统的研究热点之一^[5]。本课题组设计雷公藤内酯醇制成生物涂膜药物, 避开因口服雷公藤内酯醇而产生毒性, 而药物又能直达病灶, 达到高效速效的要求。本实验用正交试验设计法考察聚乙烯醇-124、CMC-Na、甘油的用量对雷公藤涂膜剂的影响, 确定了该制剂的最佳基质组成。

1 仪器和试药

1.1 仪器

HOT-3 恒温磁力搅拌器 (金坛市江南仪器厂), AL204 电子天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司), KQ2200E 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司), 数显恒温水浴锅 (上海江星仪器有限公司) 等。

1.2 试药

雷公藤内酯醇 (福建省医学科学研究院, 批号 100301)、盐酸利多卡因 (山东华鲁制药有限公司, 批号 100725)、PVA-124 (上海天莲精细化工有限公司, 批号 20090521)、CMC-Na (上海青析化工科技有限公司, 批号 080701)、甘油 (上海天莲精细化工有限公司, 批号 2008060328)、氮酮 (上海天莲精细化工有限公司, 批号 20090109)。

2 方法与结果

2.1 供试贴剂的制备

将处方量的 PVA-124、CMC-Na 用一定量的超

收稿日期: 2011-08-16

基金项目: 福建省科技重大专项 (2009Y20001-1-3); 福建省医学创新项目 (2009-CX-16); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项 (2011R1034-3)

*通讯作者 林 绥 Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com.cn

纯水分别溶胀 24 h, 再置于沸水浴上加热溶胀成凝胶状。在不断搅拌下混合均匀后作为基质。另取雷公藤内酯醇, 在加热条件下用无水乙醇溶解, 缓慢加入甘油中, 再加入基质中, 并在水浴上加热搅拌至无醇味, 缓慢加入用一定超纯水溶解的盐酸利多卡因。待冷却后, 再依次加入甘油、氮酮, 放在搅拌器上搅拌 1 h 即可。

2.2 正交试验设计

以 CMC-Na 用量 (A), PVA-124 用量 (B) 和甘油用量 (C) 为考察因素, 每个因素设置 3 个水平, 选择 $L_9(3^3)$ 正交表安排实验, 如表 1 所示。

表 1 因素水平

Table 1 Factors and levels

水 平	因 素		
	CMC-Na	PVA-124	甘油
1	1	2	1
2	2	4	2
3	4	6	3

2.3 质量控制指标

从外观质量和成膜时间两方面, 按实验方案制成的涂膜剂成品进行综合评分考察。外观质量: 黏稠度良好, 基质细腻, 色泽一致, 分散均匀, 为 8 分; 黏稠度适中, 基质较细腻, 色泽一致, 分散均匀, 为 6 分; 黏稠度尚可, 基质较细腻, 色泽一致, 分散较均匀, 为 4 分; 黏稠度差, 基质较细腻, 色泽不一致, 分散较均匀, 为 4 分; 有沉淀析出为 0 分。成膜时间^[6]: 取涂膜剂 1 mL 均匀涂于 3 cm×4 cm 的皮肤上, 每 30 s 考察 1 次, 观察并记录成膜时间; 综合评分=(10-成膜时间)+外观质量。

2.4 正交试验结果

按表 1 的因素和水平制备涂膜剂, 每组实验重复 3 次, 进行外观质量和成膜时间的综合评分, 实验结果见表 2, 方差分析结果见表 3。

由数据可知, A、B 因素影响差异具有显著性意义, 各因素的主次作用为 A>B>C, 即 $A_1B_2C_2$, 因此可确定贴片的最优处方为 CMC-Na、PVA-124、甘油 1:4:2。

2.5 验证实验

按优选得到的配比制成涂膜剂, 平行做 3 组, 测定其外观质量和成膜时间。进行综合评分, 分别为 12.5、13、14.5 分, 均较满意, 表明正交设计优选结果可靠, 制备的雷公藤涂膜剂黏稠度好, 基质细腻, 色泽一致, 分散均匀, 流动性好且能满足成

表 2 正交试验安排及结果

Table 2 Arrangements and results of orthogonal test

序号	因 素			评价指标		
	A	B	C	外观质量	成膜时间/s	综合平均值
1	1	1	1	6.0	4.5	11.5
2	1	2	2	8.0	4.0	14.0
3	1	3	3	4.0	5.0	9.0
4	2	1	2	6.0	6.0	10.0
5	2	2	3	4.0	5.5	8.5
6	2	3	1	4.0	8.5	5.5
7	3	1	3	4.0	7.0	7.0
8	3	2	1	4.0	5.5	8.5
9	3	3	2	2.0	7.0	5.0
$\bar{K}_1$	11.5	9.5	8.5			
$\bar{K}_2$	8.0	10.3	9.7			
$\bar{K}_3$	6.8	6.5	8.2			
$\bar{R}$	4.7	3.8	1.5			

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

因素	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	35.39	2	33.51	$P<0.05$
B	24.39	2	23.10	$P<0.05$
C	3.72	2	3.53	
误差	1.06	2		

$F_{0.05}(2, 2)=19.00$

膜时间的要求。

3 讨论

涂膜剂中的成膜材料既作为药物的载体, 又可形成药膜, 保护创面, 减少皮肤水分蒸发, 促进皮肤水合作用和溶解角质作用, 使药物透过角质层, 逐渐释放药物, 更好地发挥疗效作用。因此涂膜剂基质配方的选择是涂膜剂制备成功的关键因素。制剂处方中以水溶性高分子化合物聚乙烯醇-124 为成膜材料, 其性质稳定, 成膜时间短, 膜的柔韧性和吸湿性均良好; 甘油为增塑剂, 可使膜剂柔软性增强, 并有一定的抗拉强度。CMC-Na 作为助悬剂, 有效提高了该制剂的稳定性。氮酮作为透皮吸收促进剂, 可促进其他药物透皮吸收, 增强疗效。研究表明涂膜剂具有制备工艺简单, 且易洗脱, 不污染衣物, 能控制药物释放等优点, 增强了患者顺应性。同时, 膜的形成减少了皮肤表面水分的蒸发, 以促进药物透过角质层缓慢释放, 维持稳定持久的血药浓度, 能更好地发挥治疗作用。

在试验过程中必须注意的是将乙醇加入基质时

需缓慢并不断搅拌,防止局部乙醇浓度过高而使PVA析出,整个过程中需充分搅拌以防止日后分层。

用正交试验法筛选涂膜剂基质,其方法均匀分散、整齐可比,运算过程简单,优化所得的涂膜剂基质均匀,表面光洁,黏着力适中,无膜残留,工艺稳定,质量可控。

参考文献

- [1] 苏维广, 孟江. 雷公藤的临床应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(10): 845-846.
- [2] 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 等. 雷公藤研究新进展 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1215-1218.
- [3] Kupchan S M, Court W A, Dailey R G Jr, *et al.* Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii* [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 7194.
- [4] 刘媛, 陈燕, 赵菲, 等. 雷公藤内酯醇对多发性骨髓瘤RPMI8226细胞周期及P21waf1/cip1和P27kip1表达的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1819-1823.
- [5] 郑俊民. 经皮给药新剂型 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2006.
- [6] 李忠忠, 曹国良, 潘卫三, 等. 复方氧化锌涂膜剂的处方筛选和质量控制 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(3): 358-360.

《现代药物与临床》杂志征稿、征订启事

《现代药物与临床》杂志(CN12-1407/R, ISSN 1674-5515)是国家级医药科技期刊,2009年1月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》,并被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)、CNKI中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等刊载。为了进一步提高期刊质量,2010年出版的《现代药物与临床》全新改版,更加突出创新性与实用性,紧跟国内外药学发展趋势,适时追踪热点,从栏目内容、文章质量,到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨:报道国内外药物研究的新进展与新技术,以及药物在临床应用方面的最新动态,为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目:涵盖药物的基础研究与临床研究各学科,设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外,诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象:药物研发、生产、监管人员,以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊,国内外公开发行人,封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期,本刊由64页扩版为80页;为惠顾广大读者,改版不提价,每期定价仍为15元,全年90元。本刊自办发行,请直接与编辑部联系订阅。

本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通,欢迎投稿、欢迎订阅!!!

地址:天津市南开区鞍山西道308号(300193)

开户银行:兴业银行天津南开支行

户名:天津中草药杂志社

账号:44114010010081504

电话:(022) 23006823

邮箱:dc@tiprpress.com

网址:www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com(在线投稿)