

均匀设计优化雷公藤内酯醇透皮贴剂的处方研究

阙慧卿, 钱丽萍, 林 绥*

福建省医学科学研究院, 福建 福州 350001

摘要: 目的 进行复方雷公藤内酯醇透皮贴剂的制备处方研究, 为其工业化生产提供实验依据。方法 采用均匀试验设计法优选雷公藤内酯醇透皮贴剂的最佳制备工艺, 以压敏胶 a 与 b 质量比 (A)、羊毛脂用量 (B)、丙二醇用量 (C) 作为条件因素, 采用 3 因素 7 水平进行试验。结果 最佳工艺为 $A_1B_2C_3$, 即骨架材料 (压敏胶 a 与调节黏性的压敏胶 b 质量比 1:2) 100 份, 羊毛脂 2 份, 1,2-丙二醇 6 份, 加入水相和油相药物后定容至 120 份, 搅匀即得。结论 按均匀设计所得的最优处方制成的贴剂初黏力、外观、持黏力和稳定性良好。

关键词: 雷公藤内酯醇; 均匀设计; 透皮贴剂; 制备工艺; 压敏胶

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)12-2468-03

Optimizing prescription of triptolide transdermal patches by uniform design

QUE Hui-qing, QIAN Li-ping, LIN Sui

Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

Key words: triptolide; uniform design; transdermal patches; preparation technology; pressure sensitive adhesive

关节炎属于慢性疾病, 病程缠绵, 用药时间长, 没有特效药物。实验研究表明雷公藤内酯醇抗炎、抗风湿疗效确切^[1-4], 但不良反应大, 若不经改善, 制成口服制剂、注射剂等均无法长期应用, 制成搽剂 etc 又无法保证稳定的血药浓度, 达不到理想的疗效。贴剂是贴敷于人体皮肤的薄片层状制剂, 避免药物口服经胃肠道及肝的首关效应, 降低不良反应, 延长作用时间^[5], 可提高安全性, 改善患者的顺应性, 所以将其设计为贴剂。贴剂作为外用贴敷制剂, 其压敏胶与皮肤作用的黏附力可用初黏力、持黏力及剥离强度等单个指标来衡量。

1 仪器与材料

框式涂布器 (0.1~0.45 mm, 上海谐凯科技贸易有限公司), 恒温水浴锅 (上海申胜生物有限公司), 电子天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司], 电热恒温干燥箱 (上海跃进医疗器械厂), 电动磁力搅拌器 (金坛市江南仪器厂)。

压敏胶 a 与调节黏性的压敏胶 b (南通市开泰高分子量有限公司), 羊毛脂 (AR 级, 天津市永大

化学试剂开发中心出品), 1,2-丙二醇 (AR 级, 天津市博迪化工有限公司), 三氯甲烷 (AR 级, 衡阳市凯信化工试剂有限公司), 正庚烷 (AR 级, 西陇化工股份有限公司), 乙醇 (AR 级, 中国上海试剂总厂), 超纯水 (自制)。

2 方法与结果

2.1 贴剂的制备

根据主要药物雷公藤内酯醇溶于氯仿、甲醇等有机溶剂的性质, 拟将生物贴设计成脂溶性贴剂。查阅各基质材料的性能^[6], 压敏胶 a 和 b 易溶于氯仿、庚烷, 且通过预试验发现雷公藤内酯醇等药物在压敏胶 a 和 b 的庚烷溶液中性质稳定, 处理后可以很好地分离出来。因此选定压敏胶 a 和 b, 辅以羊毛脂和 1,2-丙二醇相对于药物同样呈惰性的软化剂、增塑剂作为基质, 根据均匀设计表制备贴剂。

根据预试验, 压敏胶 a 和 b 均易溶于氯仿和正庚烷, 考虑到氯仿对环境污染较大, 也不利于实验人员身体健康, 所以采用正庚烷溶胀压敏胶 a 和 b。正庚烷与氯仿可任意互溶, 将雷公藤内酯醇溶解于

收稿日期: 2011-04-11

基金项目: 福建省科技重大专项 (2009YZ0001-1-3)

作者简介: 阙慧卿 (1979—), 女, 福建龙岩市永定县人, 助理研究员, 主要研究方向天然药物化学。

Tel: 18259145665 E-mail: quehuiqing@sina.com

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

少量氯仿，再与压敏胶混合。水溶性辅料易溶于乙醇，正庚烷与乙醇可任意互溶，所以将水溶性辅料溶于乙醇，再与压敏胶混合。

压敏胶 a 和 b 分别用正庚烷充分溶胀，溶胀后的压敏胶 a 和 b 按适当比例配比，备用。称取经过配比的溶液型压敏胶 10 g，加入处方量的雷公藤内酯醇氯仿溶液，混匀，继续加入羊毛脂和 1,2-丙二醇，用磁力搅拌器充分搅拌均匀，取出静置 1 h 后，涂布。

2.2 均匀试验设计

2.2.1 因素水平的选择 选取压敏胶 a 与 b 质量比 (A)、羊毛脂用量 (B) 和 1,2-丙二醇用量 (C) 作为条件因素，每个因素选择 7 个水平，采用 3 因素 7 水平制定因素水平表，进行试验（每次试验均取 10 g 配比好的压敏胶），因素与水平见表 1。

2.2.2 考察指标 照《中国药典》2010 年版二部附录 XJ 贴剂黏附力测定法测定初黏力、持黏力^[7]，同时结合贴剂的外观，综合评分后进行评价。

按《中国药典》方法检查，根据钢球球号及规格，将初黏力由大到小分为 4 个级别：黏性好，能

黏住 10 号及以上钢球，计 100 分；黏性一般，可黏住 9 号及以下至 7 号钢球，贴于皮肤后易揭离，计 90~70 分；黏性差，只能黏住 6 号及以下至 3 号钢球，贴于皮肤后，稍微活动，贴剂边角即翘起，计 60~30 分；黏性很差，贴剂没有弹性，只能黏住 3 号以下更小号钢球，贴剂贴于皮肤后，稍微活动即掉下，计 30~0 分。

贴剂的外观评分参照文献规定^[8]，外观光滑度好，计 75~100 分；外观一般，有少量气泡眼，计 50~75 分；外观差，气泡眼较多，计 25~50 分；外观极差，贴剂有拉丝状条纹，计 0~25 分。

贴剂按照规定^[7]对持黏力进行评分，挂 5 g 砝码，测定 24 h 贴剂移动的位移值。24 h 位移在 0~1 mm，计 100~90 分；贴剂位移 1.1~5 mm，计 80~50 分；贴剂位移 5.1~10 mm，计 40~10 分；贴剂脱落，计 0 分^[9]。

初黏力、外观评价与持黏力对雷公藤内酯醇生物贴的性状一样具有重要意义，故取相同的权重系数，将上述 3 项得分相加，计算综合得分。结果见表 1。

表 1 $U_7(7^3)$ 均匀试验设计及结果
Table 1 Design and results of $U_7(7^3)$ uniform test

试验号	A	B/g	C/g	初黏力分值/分	外观分值/分	持黏力分值/分	综合得分
1	0.5 (1)	0.2 (2)	0.6 (3)	100	95	90	285
2	1.0 (2)	0.6 (4)	1.5 (6)	90	60	50	200
3	1.5 (3)	1.0 (6)	0.3 (2)	70	40	40	150
4	2.0 (4)	0.0 (1)	1.2 (5)	50	40	30	120
5	2.5 (5)	0.4 (3)	0.0 (1)	50	30	40	120
6	3.0 (6)	0.8 (5)	0.9 (4)	30	40	40	110
7	3.5 (7)	1.2 (7)	1.8 (7)	30	60	50	140

2.2.3 数据处理^[10] 应用 Excell，将有关数据进行处理，可得如下方程组。

$$\begin{aligned} 7a + 14b_1 + 4.2b_2 + 6.3b_3 &= 1\,125 \\ 14a + 35b_1 + 9.8b_2 + 13.65b_3 &= 1\,927.5 \\ 4.2a + 9.8b_1 + 3.64b_2 + 4.2b_3 &= 631 \\ 6.3a + 13.65b_1 + 4.2b_2 + 8.19b_3 &= 1\,011 \end{aligned}$$

Excell 规划求解得： $a=238.035\,7$ ， $b_1=-52.759\,7$ ， $b_2=19.886\,36$ ， $b_3=18.083\,59$ 。 a 、 b_1 、 b_2 、 b_3 为偏回归系数；三元线性回归方程为 $y=238.035\,7-52.759\,7x_1+19.886\,36x_2+18.083\,59x_3$ ， y 为因变量， x_1 、 x_2 、 x_3 为自变量（即 A、B、C 3 个因素）。

2.2.4 方差分析及因素主次的确定 由表 2 可以看

表 2 方差分析
Table 2 Analysis of variance

差异源	自由度	F 值	显著性
A	1	2.328 641	$P<0.01$
B	1	0.119 764	
C	1	0.003 743	
回归	$m=3$		
残差	$n-m-1=3$	2.205 135	$P<0.01$
总和	$n-1=6$		

$$\begin{aligned} F_{0.05}(1, 3) &= 0.999 & F_{0.05}(3, 3) &= 0.950 \\ F_{0.01}(1, 3) &= 1.000 & F_{0.01}(3, 3) &= 0.0983 \end{aligned}$$

出,所建立的线性回归方程与试验数据拟合得很好。第 1 个因素对试验结果有十分显著影响($P<0.01$),另外 2 个因素对试验结果的影响较小,3 个因素的主次顺序为 $A>B>C$,即压敏胶 a 与 b 质量比 $>$ 羊毛脂用量 $>$ 1,2-丙二醇用量。

2.3 工艺的确定及验证试验

根据均匀设计的试验结果,压敏胶 a 与 b 质量比对贴剂影响最大,所以选用压敏胶 a 与 b 质量比为 0.5:1 进行试制,即骨架材料高分子质量压敏胶 a 与调节黏性的低相对分子质量压敏胶 b 配比为 1:2。羊毛脂用量、1,2-丙二醇用量对试验结果影响不显著,考虑到羊毛脂和 1,2-丙二醇作为软化剂和增塑剂,可增加贴剂的弹性,所以基质处方保留羊毛脂和 1,2-丙二醇,但只取最小用量,即羊毛脂 0.2 g、丙二醇 0.6 g。

取压敏胶正庚烷溶液(压敏胶 a 和 b 按 1:2 配比)10 g,加入适量雷公藤内酯醇氯仿溶液,边加边搅拌均匀,再加入羊毛脂 0.2 g,1,2-丙二醇 0.6 g,搅拌均匀,磁搅拌器上搅拌 1 h,取出,用正庚烷定量至 12 g,搅匀,静置 60 min 至无气泡,倾入框式涂布器中,匀速拉动框式涂布器,涂布药液。将所得贴剂放置于 55℃烘箱中烘 20 min,取出放凉,覆上防粘层,即可得约 460 cm²的贴剂。按上述方法,重复制备 3 批贴剂。

对所得贴剂进行考察,其初黏力平均 100 分、外观平均 100 分、持黏力平均 90 分,平均综合评分 290 分,综合得分高于均匀设计试验所得贴剂,因此,确定上述处方为制备雷公藤内酯醇生物贴的最佳处方。

3 讨论

氯仿与正庚烷可任意比互溶,少量乙醇与正庚烷也可以很好地互溶,所以脂溶性药物可制成氯仿溶液,水溶性药物溶解于乙醇,再加入压敏胶正庚烷溶液中,充分搅拌均匀后,进行涂布。

贴剂在搅拌均匀后涂布前必须静置 1 h 以上,以除去搅拌带入的气泡。贴剂必须在烘箱中烘足 20 min,否则贴剂使用时易残留于皮肤上。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 林建峰,朱惠,郑幼兰.雷公藤内酯醇对大鼠佐剂性关节炎的影响[J].福建医药杂志,1998,20(6):101-102.
- [4] 舒达夫,宋跃进,李瑞琳.雷公藤甲素和雷公藤醋酸乙酯提取物治疗类风湿性关节炎临床对照观察[J].中西医结合杂志,1990,10(3):144-146.
- [5] 钱丽萍,阙慧卿,林绥,等.雷公藤贴剂中雷公藤内酯醇释放度的测定[J].现代药物与临床,2011,26(5):403-405.
- [6] 罗明生,高天惠,宋民宪.中国药用辅料[M].北京:化学工业出版社,2006.
- [7] 中国药典[S].二部.2010.
- [8] 王雨,郭伟英.葛根芩连巴布剂的制备工艺研究[J].辽宁医学院学报,2007,28(4):15-17.
- [9] 陆燕萍,曾庆祥,陈文珍,等.正交试验优选愈肝宁贴剂制备工艺[J].中国药房,2008,19(24):1868-1869.
- [10] 曾昭钧.均匀设计及其应用[M].北京:中国医药科技出版社,2005.