

正交试验优化青藤外敷贴的制备工艺^Δ

李陈雪*, 曲炳楠, 曹 赢, 杨玉赫, 郭玉岩, 李永吉, 王 锐[△](黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R285.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3112-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.26

摘要 目的:优化青藤外敷贴的制备工艺。方法:以“初黏力”“持黏力”“剥离强度”的综合评分为指标,以加热搅拌时间(A,h)、加热温度(B,℃)和各组分(软化剂、空白基质和青藤碱)加入顺序(C)为影响因素,设计正交试验优化青藤外敷贴的制备工艺并进行验证;同时采用高效液相色谱法测定青藤碱含量。结果:青藤外敷贴的最优制备工艺为先加入空白基质与青藤碱,再加入软化剂,80℃加热搅拌1h;验证试验中3批样品综合评分的RSD=2.09%(n=3),药物含量平均值为6.7 mg/g,符合不低于6.0 mg/g的质量要求。结论:优化的青藤外敷贴制备工艺设计合理、稳定、可行,所制敷贴黏附性较好,药物含量合格。

关键词 青藤外敷贴;制备工艺;黏附力指标;正交试验;青藤碱;含量测定;高效液相色谱法

Preparation Technology Optimization of Sinomenine Topical Paste by Orthogonal Test

LI Chenxue, QU Bingnan, CAO Ying, YANG Yuhe, GUO Yuyan, LI Yongji, WANG Rui (College of Pharmacy, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of Sinomenine topical paste. METHODS: Using “initial viscous force”, “holding viscous force” and “peeling strength” as index, heating and stirring time (A, h), heating temperature (B, °C) and the sequence of adding composition (softening agent, blank matrix and sinomenine) (C) as influential factors, the preparation technology of Sinomenine topical paste was optimized by orthogonal test and verified. At the same time, the content of sinomenine was determined by HPLC method. RESULTS: The optimal preparation technology of Sinomenine topical pasta was as follows as adding blank matrix and sinomenine, and then adding softening agent, heating at 80 °C, stirring for 1 h. In verification test, RSD of comprehensive score for 3 batches of samples were 2.09% (n=3); average contents of samples were 6.7 mg/g, which was in line with the requirement of ≥6.0 mg/g. CONCLUSIONS: The optimal preparation technology of Sinomenine topical pasta is reasonable, stable and feasible. The paste shows good adhesiveness and is qualified in content.

KEYWORDS Sinomenine topical paste; Preparation technology; Adhesiveness index; Orthogonal test; Sinomenine; Content determination; HPLC

青藤碱(Sinomenine)是从传统中药青风藤(*Sinomenii caulis*)中提取的一种生物碱,其活性成分有多种药理作用,是风湿关节炎类疾病常用的特效治疗药物^[1-2]。但由于青藤碱本身化学性质不稳定、易分解,口服青藤碱类药物利用效率较低^[3],且需要长时间服药,故一般将其制成缓控释制剂^[4]。其中,贴剂是一种可经过中医穴位释放给药的经皮给药系统(TDDS),可促进药物发挥较显著的治疗效果。本试验以青藤碱为主药,以聚丙烯吡咯烷酮及聚丙烯酸钠等新型高分子材料为亲水凝胶骨架贴,通过正交试验设计考察并优化青藤外敷贴的制备工艺,并对该工艺制备的青藤碱含量进行测定,为该制剂的临床应用提供基础。

1 材料

1.1 仪器

DZ-3BC II型真空干燥箱(浙江黄岩宁溪医疗器械有限公司);AB265-S型分析电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);SB-5200D型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);DF-101Z型集热式恒温加热磁力搅拌器(北京金紫光仪器仪表公司);高效液相色谱仪(美国 Waters公司);初黏力测试

装置、持黏力测试装置及剥离强度测试装置(均为自制)。

1.2 药品与试剂

青藤碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110774-200507,纯度:98%);青藤碱(原料药,陕西森弗生物技术有限公司,批号:20140915,纯度:98%);聚丙烯酸钠(国药集团化学试剂公司);聚丙烯吡咯烷酮(广东南方化学玻璃公司);卡波姆940(上海至柔化工有限公司);聚乙二醇400(天津博迪化工股份有限公司);甘油(天津市光复科技发展有限公司);甲醇为色谱纯,丙二醇及其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黏性标准的制订

根据2015年版《中国药典》(四部)黏附力测定法中的结果判断为标准^[5],按“初黏力”“持黏力”“剥离强度”的测定方法,先制备一组供试品进行检测,确定样品中各指标符合要求的质量标准值为初黏力11.7 cm(以下)、持黏力4.5 min(以上)、剥离强度18.5 s(以上),符合以上指标则表明贴剂性能良好。

2.2 贴剂的质量评价

2.2.1 初黏力的测定 采用斜坡滚球测定方法^[6]。将贴剂平整贴合于具有10°倾斜角的斜面板上,黏性膏体面向上。取擦拭干净的14号不锈钢球3个,将其从斜面板顶端自由滚下,测量钢球在水平位置的胶粘面滚动而产生的距离,以经过距离的长短表示初黏力的大小。经测定后,在均符合黏性标准结果中,钢球滚动的距离越短,证明初黏力越大。再根据经过距

^Δ 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.H201472)

* 硕士研究生。研究方向:中药新药与新剂型。E-mail: 493809332@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:新药研发及新剂型。电话:0451-87266893。E-mail: wrdx@sina.com

离的长短进行评分,最高记9分,最短记1分。

2.2.2 持黏力的测定^[7] 将一块洁净的不锈钢板垂直放置,裁剪好贴剂贴于不锈钢板表面,沿贴剂竖直方向挂一砝码,质量为200 g,记录其脱落时间。在测得所有符合标准的试验结果中,以时间最长记9分,其余的与之相比按照8~1分记录,依次递减。

2.2.3 剥离强度的测定^[8] 取裁剪的贴剂贴合在洁净垂直的不锈钢板上折返180°,确保贴膏面与不锈钢板之间充分贴合、无气泡,再将质量10 g的砝码悬挂于贴剂上,与不锈钢板平行,用秒表记录下贴剂完全从钢板上剥离的时间。将试验结果中符合标准的最长完全剥离时间记9分,其他依次递减,时间最短记1分。

2.3 青藤外敷贴的组成及制备工艺

2.3.1 空白基质组成 将聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸钠、卡波姆940、丙二醇、聚乙二醇400、甘油按照8:1:1:4:0.5:0.5的质量比均匀混合。组成基质的聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸钠为亲水凝胶骨架贴材料,丙二醇、甘油均有保湿作用,甘油还有防腐作用,聚乙二醇400为增塑剂^[9]。

2.3.2 制备工艺 将70 g青藤碱(经药用粉碎机粉碎,过100目筛)、空白基质及软化剂(橄榄油)充分混匀,在一定温度条件下加热一定时间并不停地缓慢搅拌。将得到的胶浆用浇铸法趁热在模具中铺展成不超过1.5 mm厚的凝胶贴^[10],待自然晾干后放入50℃真空干燥,直至表面固化有弹性,室温放置,脱模。在制备的凝胶贴下层以聚氯乙烯(PVC)膜覆盖,上层则覆盖以医用透明胶,贴剂在中间,表面呈凹凸不平状。以下试验按照此工艺制备青藤外敷贴。

2.4 样品中青藤碱的含量测定

2.4.1 对照品溶液的制备 精密称取青藤碱对照品4.46 mg,置于10 ml具塞量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为0.446 mg/ml的对照品溶液。

2.4.2 供试品溶液的制备 取样品贴片2.5 g,超声(功率:220 W,频率:50 Hz)30 min,用0.45 μm微孔滤膜滤去杂质,滤液转移至10 ml具塞量瓶中定容,即为供试品溶液。

2.4.3 色谱条件 色谱柱为Hypersil GOLD C₁₈(150 mm×2.1 mm, 3 μm);流动相为水-乙腈-乙二胺(70:30:0.25),流速为0.3 ml/min;进样体积为10 μl;检测波长为262 nm;柱温为室温。

2.4.4 标准曲线的制备及定量限试验 精密吸取对照品溶液1、2、5、7、8 ml置于10 ml量瓶中,以甲醇溶液稀释定容,得质量浓度为0.044 6、0.089 2、0.223 0、0.312 2、0.356 8 mg/ml的系列对照品溶液,经微孔滤膜过滤后进样,以对照品质量浓度(c)及对应的峰面积(A)为横、纵坐标绘制标准曲线,得到线性回归方程为 $A=6\ 291.5c-782.07$ ($R^2=0.999\ 8$)。结果表明,青藤碱检测质量浓度线性范围为0.044 6~0.356 8 mg/ml。同时计算得定量限为0.044 6 mg/ml。

2.4.5 专属性试验 取未加青藤碱的空白基质样品,按照“2.4.2”项下方法制备成溶液,同供试品溶液分别进样,结果显示空白基质对青藤碱含量测定无干扰。

2.4.6 精密度的试验 吸取质量浓度为2.5 mg/ml的青藤碱对照液10 μl,连续进样5次,计算峰面积的RSD为1.53%,结果表明仪器精密度良好($n=5$)。

2.4.7 稳定性试验 精密吸取供试品溶液10 μl,分别在放置0、2、4、6、8 h后测定峰面积,计算青藤碱含量。结果,含量的

RSD为1.82%($n=5$),表明供试品溶液在8 h内稳定。

2.4.8 回收率试验 取已知含量为6.23 mg/g的样品2.5 g,共5份,精密称取一定量青藤碱对照品加入到样品中,同“2.4.2”项下方法处理后进样分析,计算青藤碱含量及回收率,结果平均回收率为100.25%(RSD=1.27%, $n=5$)。

2.5 正交试验优化处方

经预试验,确定以“初黏力”“持黏力”“剥离强度”为客观指标,确定加热搅拌时间(A, h)、加热温度(B, °C)和各组分(软化剂、空白基质和青藤碱)加入顺序(C)为主要影响因素,采用L₉(3⁴)正交表设计试验^[11]。3个指标的综合评分即为各指标评分的总和^[12]。因素与水平见表1;正交试验设计与结果见表2;方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

因素	水平		
	A, h	B, °C	C
1	1	40	(软化剂+空白基质)+青藤碱
2	1.5	60	(软化剂+青藤碱)+空白基质
3	2	80	(空白基质+青藤碱)+软化剂

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Orthogonal test design and results

序号	因素				指标			
	A	B	C	D	初黏力	持黏力	剥离强度	综合评分
1	1	1	1	1	2	1	5	8
2	1	2	2	2	9	2	8	19
3	1	3	3	3	7	9	7	23
4	2	1	2	3	5	3	3	11
5	2	2	3	1	6	5	9	20
6	2	3	1	2	1	4	1	6
7	3	1	3	2	3	6	8	17
8	3	2	1	3	4	2	4	10
9	3	3	2	1	8	7	6	21
K ₁	16.667	12.000	8.000	16.333				
K ₂	12.333	16.333	17.000	14.000				
K ₃	16.000	16.667	20.000	14.667				
R	4.334	4.667	12.000	2.333				

表3 方差分析结果

Tab 3 Variance analysis results

误差来源	偏差平方和	自由度	F	F临界值	P
A	32.667	2	3.769	19.000	0.209 687
B	40.667	2	4.692	19.000	0.175 685
C	234.000	2	26.999	19.000	0.035 715(显著)
D(误差)	8.67	2			

由试验结果可知,各因素对试验结果的影响大小为C>B>A,其中加入顺序(C)影响显著,为主要因素。故由此确定最优工艺为A₁B₃C₃,即加热搅拌时间1 h、加热温度80℃,加入顺序为(空白基质+青藤碱)+软化剂。

2.6 验证试验

按最优工艺重复制备青藤外敷贴3批,即取空白基质加入青藤碱,再加入适量软化剂,在温度80℃的条件下缓慢搅拌1 h。所制青藤外敷贴中的药物含量应不低于6.0 mg/g,综合评分应不低于22分。结果综合评分平均值为23.33分(RSD=2.09%, $n=3$),表明该工艺制备的青藤外敷贴稳定合理、黏附性较好、可重复使用,符合贴剂对黏贴性能的要求。验证试验结果见表4。

表4 验证试验结果

Tab 4 Result of verification test

序号	初黏力	持黏力	剥离强度	综合评分	青藤碱	
					含量,mg/g	百分含量,%
1	7	9	8	24	6.57	98.04
2	8	8	7	23	6.60	98.53
3	8	8	7	23	6.65	99.31

3 讨论

药物制成TDDS使用可以直接通过皮肤发挥药效,具有给药速度可控、持续,用药部位位于体表等特点,且副作用小^[13-14],故目前越来越多地应用于中医临床。在中药穴位给药过程中,使用凝胶骨架型贴片,更具有疗效快、止痛作用强、成瘾性小等优点^[15],是中药TDDS研究的一种新的有益探索。本试验研制的青藤碱外敷贴有较好的黏附性,且制备工艺设计合理、质量标准可控,因此具有良好的临床疗效和开发应用前景。同时本文的试验方法可以作为易挥发中药有效成分TDDS的研发参考。

本文主要以贴剂的黏性为指标,包括“初黏力”“持黏力”“剥离强度”3种指标,考察用于治疗关节炎的青藤碱外敷贴的最优制备工艺。但该贴剂的其他质量控制项目尚未建立,故其质量标准尚待完善。在后续的研究中,将进一步考察其释药情况及相关机制,再结合药物渗透量及释放度等指标继续深入研究其制备工艺和质量标准。

参考文献

- [1] 李乐,张彩玲,宋必卫.青藤碱的药理研究与临床应用[J].中药新药与临床药理,2006,17(4):310.
- [2] 孙越华,朱清,李俊旭.青藤碱抗炎免疫与抗肿瘤作用研究新进展[J].中国药理学通报,2015,31(8):1 040.
- [3] 王金凤.青藤碱治疗类风湿关节炎的研究进展[J].中国医

- 药导报,2014,11(26):161.
- [4] 朱士龙,陈迪钊,李勇,等.青藤碱最新研究进展[J].吉首大学学报:自然科学版,2011,32(5):95.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:130-131.
- [6] 李瑞,熊维政,李磊,等.冰樟桉氟轻松巴布膏基质处方优选[J].中医学报,2016,31(1):87.
- [7] 宋三孔,宋霞,王晓飞,等.秋水仙碱2种醇质体贴剂的制备及其质量评价[J].中草药,2013,44(17):2 380.
- [8] 李勇,何文.水性巴布剂基质配方研究[J].中国药师,2006,9(10):911.
- [9] 王锐,吕邵娃,管庆霞,等.清脑醒神贴基质的研究[J].黑龙江医药,2009,22(2):139.
- [10] 张援,许实波,朱良,等.格列美脲凝胶骨架控释贴剂的研制及大鼠体内药效学研究[J].中国药理学杂志,2004,39(10):772.
- [11] 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):1 868.
- [12] 王锐,吕邵娃,王艳宏,等.清脑醒神贴制备及质量标准的研究[J].时珍国医国药,2011,22(3):651.
- [13] 王婧斯,王文倩,王成港,等.中药透皮贴剂的研究进展[J].中草药,2012,43(5):1 028.
- [14] 吴巍,苗明三.常用中药外用剂型的特点及应用[J].中医学报,2011,26(1):108.
- [15] 张保献,张卫华,聂其霞.药用凝胶的应用概况[J].中国中医药信息杂志,2004,11(11):1 028.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-05)

(编辑:刘 萍)

国家卫生和计划生育委员会等4部门联合召开严厉打击涉医违法犯罪专项行动视频会议

本刊讯 2016年7月8日,国家卫生和计划生育委员会、中央综治办、公安部、司法部4个部门联合召开严厉打击涉医违法犯罪专项行动视频会议,部署落实9部门联合印发的《关于严厉打击涉医违法犯罪专项行动方案》,自2016年7月起开展为期1年的打击涉医违法犯罪专项行动,促进医疗秩序根本好转,保护医务人员和患者合法权益,助力深化医药卫生体制改革和健康中国、平安中国建设。国家卫生和计划生育委员会主任李斌、中央政法委副秘书长徐显明、公安部副部长黄明、司法部副部长刘振宇出席会议并讲话。会议由国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟主持。

会议指出,近期,一些地方相继发生多起伤医闹医案件,造成恶劣社会影响。各地、各有关部门要充分认识打击涉医违法犯罪的重要性和紧迫性,深刻把握涉医违法犯罪行为长期性、复杂性的特点。要划清涉医违法犯罪与医疗纠纷的界限,任何理由也不能成为寻衅滋事、侮辱医务人员、扰乱医疗秩序甚至暴力伤医的借口。要突出依法处置、系统治理,依据《刑法修正案(九)》有关法律法规及政策措施,进一步强化部门联动,加大执法力度,做到“有法必依、执法必严、违法必

究”,严厉打击涉医违法犯罪行为,维护正常医疗秩序,维护医患双方合法权益。

会议强调,坚持系统治理、依法治理、综合治理和源头治理,通过开展专项行动,进一步巩固工作成果,完善打击涉医违法犯罪的长效机制,促进医疗秩序根本性好转。大力推进“三调解一保险”的医疗纠纷调解体系,不断完善院内调解制度,持续提升医疗纠纷人民调解覆盖率和调解水平,推进医疗责任保险县级医院全覆盖,加强院内投诉、人民调解、司法诉讼、保险理赔等工作的有效衔接。持续深化医药卫生体制改革,巩固提升医疗服务管理水平,强化医疗卫生行业监督管理,从根本上化解医患矛盾。

会议要求,各地、各有关部门要加强组织领导,细化实施方案,进一步增强部门联动,集中开展打击涉医违法犯罪,形成强大声势。各地要对社会影响大、后果严重的案件进行逐件督办,逐件通报,确保各项工作落细、落小、落实。加强新闻宣传和舆论引导,做好信息发布工作,及时适度释放权威信息,规范涉医违法犯罪案件的新闻报道,引导形成健康的舆论环境和理性的社会心态。