

# 正交试验优化复方粉背雷公藤凝胶剂处方<sup>Δ</sup>

杨媛媛\*, 姜旭, 王宇卿\*(南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473061)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0961-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.28

**摘要** 目的:优化复方粉背雷公藤凝胶剂处方。方法:以成型性、光泽度、均匀度、黏度、pH、涂展性、稳定性等组成的综合评分(总分15.0分)为指标,以卡波姆940、丙二醇、三乙醇胺及药材提取液等在处方中的用量为考察因素,设计正交试验优化复方粉背雷公藤凝胶剂处方,并进行验证试验。结果:优化处方为卡波姆940 1.0 g、氮酮2.0 g、亚硫酸氢钠0.4 g、提取液50 mL、丙二醇10 g、三乙醇胺1.0 g,加水至100 g。验证试验结果显示所制凝胶综合评分均值为14.8(RSD=1.35%, n=3)。结论:优化处方所制复方粉背雷公藤凝胶剂成型性好,质量符合要求。

**关键词** 复方粉背雷公藤凝胶剂;正交试验;处方优化;成型性

## Formulation Optimization of Compound Tripterygium Hypoglaucum Gel by Orthogonal Test

YANG Yuanyuan, JIANG Xu, WANG Yuqing(Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473061, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation of Compound tripterygium hypoglaucum gel. METHODS: Using the comprehensive score (total score was 15.0) composed by forming property, glossiness, uniformity, viscosity, pH, spreadable property and stability as indexes, using the usage amount of carbomer 940, propylene glycol, triethanolamine and extracts in formula as study factors, orthogonal test was designed to optimized the formulation of Compound tripterygium hypoglaucum gel, and the verification test was conducted. RESULTS: The optimal matrix formulation was as follow as carbomer 940 1.0 g, azone 2.0 g, sodium bisulfite 0.4 g, extracts 50 mL, propylene glycol 10 g, triethanolamine 1.0 g, adding water to 100 g. The average comprehensive score of the gel in verification test was 14.8 (RSD=1.35%, n=3). CONCLUSIONS: The optimized formulation of Compound tripterygium hypoglaucum gel shows good forming property, the quality meets the requirements.

**KEYWORDS** Compound tripterygium hypoglaucum gel; Orthogonal test; Formulation optimization; Forming property

复方粉背雷公藤方为民间验方,由粉背雷公藤、青风藤、鸡血藤等多味中药材组成,用于治疗风湿痹痛、关节肿胀、麻痺搔痒等,但需煎制后使用<sup>[1]</sup>。其现有制剂易产生胃肠道刺激和肝首关效应等,而凝胶剂具有涂展性好、无油腻感、使用方便、易于清洗、生物相容性好等多种优点,可容纳中药复方的极细药粉、提取物等,且制备工艺条件不苛刻,适合中药复方制剂的生产<sup>[2-3]</sup>。故本课题组拟将该方开发成凝胶剂以方便临床使用。在本研究中,笔者设计正交试验优化复方粉背雷公藤凝胶剂处方,以成型性、光泽度、均匀度等为考察指标对制剂进行综合评价,以建立复方粉背雷公藤凝胶剂的成型工艺,为后续试验提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ME2002E 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];FA25 高剪切分散乳化机(上海弗鲁克科技发展有限公司);SNB-1 数字式黏度计、pHS-3B 酸度计(上海精密科学仪器有限公司);XYJ-2 台式高速离心机(江苏

金坛市医疗仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

复方粉背雷公藤提取液(自制,批号:20160315,规格:以生药计0.4 g/mL;制备方法:按处方量称取各药材共200 g,用8倍量70%乙醇加热回流提取3次,每次1 h,合并3次提取液,过滤,减压浓缩即得);卡波姆940(美国路博润特种化工制造有限公司,批号:20151207);丙二醇、丙三醇、三乙醇胺、氮酮、亚硫酸氢钠等均为药用级。

## 2 方法与结果

### 2.1 综合评价方法的建立

2015年版《中国药典》(四部)规定凝胶剂应均匀、细腻,在常温时保持胶状、不干涸或液化<sup>[1]</sup>。参照相关文献[4-6],以凝胶剂成型性、光泽度、均匀度、黏度、pH、涂展性、稳定性为指标,考察凝胶剂的成型情况。综合评分满分为15.0分,其中成型性、光泽度、均匀度、黏度、pH、涂展性各占2.0分,稳定性占3.0分(离心1.0分、热恒温1.0分、低温1.0分),综合评分标准见表1。

2.1.1 黏度测定 按照2015版《中国药典》(四部)通则0633方法<sup>[1]</sup>,采用转子型旋转黏度计(4号转子,转速6.0 r/min)测定室温下凝胶剂的黏度。

2.1.2 pH测定 按照2015版《中国药典》(四部)通则

Δ 基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(No.2014ZY02019)

\* 讲师,硕士。研究方向:药物制剂。电话:0377-63526562。E-mail:nyzyzyy@163.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:中药创新药物。电话:0377-63526575。E-mail:wyq2013@163.com

表1 综合评分标准

Tab 1 The comprehensive scoring criteria

指标	优	良	中	差
成型性(2.0分)	能形成胶体(2.0分)			不能形成胶体(0分)
光泽度(2.0分)	表面光滑、呈亮棕色(1.6~2.0分)	表面平整、有光泽(0.6~1.5分)	表面呈棕色、无光泽(0.3~0.5分)	无光泽且表面有颗粒(0分)
均匀度(2.0分)	细腻(1.6~2.0分)	较细腻(0.6~1.5分)	较粗糙(0.3~0.5分)	粗糙(0分)
黏度(2.0分)	30~49 Pa·s (1.6~2.0分)	50~69 Pa·s (0.6~1.5分)	70~90 Pa·s (0.3~0.5分)	<30 Pa·s 或 >90 Pa·s(0~0.3分)
pH(2.0分)	4.5~6.5(2.0分)		6.6~7.0(1.0分)	<4.5 或 >7.0 (0分)
涂展性(2.0分)	易于涂布(1.6~2.0分)	可以涂布但细腻度较差(0.6~1.5分)	可以涂布但涂布性差(0.3~0.5分)	黏性大不易涂布或太稀药物流失(0~0.2分)
稳定性(3.0分)				
离心(1.0分)	无分层现象(1.0分)	有药液析出(0.5分)		分层(0分)
热恒温(1.0分)	无分层现象(1.0分)	有药液析出(0.5分)		分层(0分)
低温(1.0分)	无分层现象(1.0分)	有药液析出(0.5分)		分层(0分)

0631方法<sup>[1]</sup>,测定室温下凝胶剂的pH。分别称取2g凝胶剂,加40mL新煮沸过的纯化水,超声溶解,测定。

2.1.3 稳定性测定 参考文献[1,7]中方法进行稳定性试验。(1)离心试验:取样品离心30min,转速为3000r/min,离心半径为5cm,观察是否有分层、结块等现象及其他外观变化。(2)热恒温试验:取样品密封置于55℃恒温箱中6h,同“(1)”项观察。(3)低温试验:取样品密封置于冰箱(-20℃)中冷藏24h,同“(1)”项观察。

## 2.2 复方粉背雷公藤凝胶剂的制备

称取处方量的卡波姆940撒于适量纯化水上,静置24h,充分溶胀后,加入处方量的丙三醇、氮酮2.0g,亚硫酸钠0.4g,搅拌均匀得A相;另称取处方量的复方粉背雷公藤提取液、丙二醇、三乙醇胺,搅拌均匀得B相;将B相缓缓倒入A相中,加纯化水至100g,继续搅拌直至得到颜色均一黏稠的半固体凝胶剂。

## 2.3 正交试验设计

2.3.1 因素与水平的确立 根据凝胶剂处方基质组成和预试验结果,选取卡波姆940(A)、丙二醇(B)、丙三醇(C)、三乙醇胺(D)、药材提取液(E)等5种对凝胶成型和性质影响较大的主要组分的用量作为考察凝胶剂成型的因素,每个因素3个水平,因素与水平见表2。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素				
	A(卡波姆940),g	B(丙二醇),g	C(丙三醇),g	D(三乙醇胺),g	E(药材提取液),mL
1	0.5	5	0	0.5	30
2	0.8	10	5	0.8	40
3	1.0	15	10	1.0	50

2.3.2 正交试验设计与结果 根据表2,采用L<sub>18</sub>(3<sup>5</sup>)正

交表对凝胶剂处方进行优化试验。对18份凝胶样品分别测定其黏度、pH及稳定性,并对其进行综合评分。利用SPSS 18.0对数据进行处理,结果见表3、表4。

表3 正交试验设计与结果

Tab 3 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	E	综合评分
1	1	1	1	1	1	12.0
2	1	2	2	2	2	0
3	1	3	3	3	3	8.6
4	2	1	1	2	2	7.8
5	2	2	2	3	3	13.0
6	2	3	3	1	1	14.0
7	3	1	2	1	3	6.5
8	3	2	3	2	1	14.0
9	3	3	1	3	2	3.0
10	1	1	3	3	2	3.5
11	1	2	1	1	3	13.5
12	1	3	2	2	1	4.0
13	2	1	2	3	1	3.6
14	2	2	3	1	2	10.8
15	2	3	1	2	3	9.0
16	3	1	3	2	3	12.0
17	3	2	1	3	1	12.5
18	3	3	2	1	2	11.8
K <sub>1</sub>	4.42	6.38	9.10	6.47	8.35	
K <sub>2</sub>	10.75	10.73	9.48	9.85	9.00	
K <sub>3</sub>	11.43	9.48	8.02	10.28	9.25	
R	6.33	4.35	1.47	3.82	0.65	

表4 方差分析结果

Tab 4 Variance analysis results

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	179.623	2	89.812	18.081	<0.05
B	60.190	2	30.095	6.059	<0.05
C	6.943	2	3.472	0.699	
D	52.403	2	26.202	5.275	<0.05
E	2.590	2	1.295	0.261	
误差	34.770	7	4.967		

注: F<sub>0.05</sub>(2, 17)=3.59

Note: F<sub>0.05</sub>(2, 17)=3.59

由表3可知,各因素对凝胶剂成型性影响大小顺序为A>B>D>C>E。方差分析结果显示,卡波姆940、丙二醇、三乙醇胺的用量对凝胶剂的成型具有显著影响。根据上述试验结果,同时结合生产实际成本及临床应用需求,最终确定凝胶剂最优处方为A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>D<sub>3</sub>E<sub>3</sub>,即卡波姆940 1.0g、丙二醇10g、丙三醇0g、三乙醇胺1.0g、氮酮2.0g、亚硫酸氢钠0.4g、药材提取液50mL,加纯化水至100g。

2.3.3 验证试验 按照上述优化处方制备3批样品,结果制成的凝胶均匀、细腻,外观呈亮棕色,易于涂布,稳定性好,综合评分均值为14.8(RSD=1.35%, n=3)。这表明该处方合理、稳定、可行,结果见表5。

## 3 讨论

### 3.1 凝胶基质的选择

卡波姆是丙烯酸与烯丙基蔗糖或丙烯基季戊四醇

表5 验证试验结果

Tab 5 Verification test results

批号	成型性	光泽度	均匀度	黏度, Pa·s	pH	涂展性	稳定性			综合评分	平均RSD, %
							离心	低温	热恒温		
1	成型	表面棕色光亮	细腻	48.5	6.04	2.0	未分层	未分层	未分层	15.0	
2	成型	表面棕色光亮	细腻	45.8	6.04	2.0	未分层	未分层	未分层	14.8	14.8 1.35
3	成型	表面棕色光亮	细腻	42.9	6.03	1.8	未分层	未分层	未分层	14.6	

交联的高分子聚合物,分子结构中含有52%~68%的酸性基团,其1%水溶液的pH为2.5~3.0,可加入无机碱或有机碱(如三乙醇胺)中和。中和后形成的水凝胶在pH 4.0~11.0范围内稳定,在pH 6.5~7.5范围内最为黏稠,pH小于3或大于12时黏度下降<sup>[9]</sup>。中和后的卡波姆除具有良好的黏合性、胶凝性外,还具有良好的乳化性、增稠性、助悬性和成膜性,广泛应用于乳液、膏霜、凝胶的制备中<sup>[9]</sup>。目前,国内主要的卡波姆型号有934、940、941等。其中卡波姆940具有易于涂展、黏附性好、易清洗、无油腻感、能吸收组织渗出液、对皮肤无刺激性等特点,常作为凝胶剂骨架材料被广泛用于缓控释经皮制剂的制备。其用量会直接影响凝胶黏度和药物的释放,一般选择质量分数为0.5%~2.0%<sup>[10]</sup>。故本试验选用卡波姆940作为凝胶剂基质骨架材料。

### 3.2 透皮促进剂的选择

氮酮为一种高效、无毒、无刺激性的透皮吸收促进剂,对多种亲脂及亲水性药物均有显著的透皮吸收促进作用<sup>[11]</sup>。有研究表明,青藤碱凝胶剂含2%氮酮时透皮吸收最好,其体外累积渗透量及促透速率最大<sup>[12]</sup>。考虑到青藤碱是该复方的主要有效成分,故本试验采用2%的氮酮作为透皮促进剂。

### 3.3 抗氧剂的选择

由于青藤碱的稳定性较差,遇水、受热易氧化变色。研究表明,亚硫酸氢钠对青藤碱有较好的抗氧化作用,0.4%的亚硫酸氢钠用量可增强青藤碱凝胶剂稳定性<sup>[13]</sup>。故本试验采用0.4%的亚硫酸氢钠作为抗氧剂。

### 3.4 凝胶剂综合评价方法的建立

本试验采用综合评分法,从影响凝胶剂成型的骨架材料基质、黏合剂、载药量等方面对复方粉背雷公藤凝胶剂处方进行优化,使凝胶剂的质量控制更全面。

复方粉背雷公藤凝胶剂中雷公藤甲素具有抗炎、免疫抑制等作用<sup>[14]</sup>;青藤碱具有镇痛镇静、镇咳局麻、抗炎等作用,临床用于治疗风湿性关节炎和神经痛<sup>[15]</sup>;两者为该复方的主要有效成分。根据复方粉背雷公藤凝胶剂临床用量及药材中主要有效成分含量<sup>[16-18]</sup>计算,该药每次临床用量中含雷公藤甲素0.690 mg、青藤碱2.945 mg。笔者设计的凝胶每次使用量约为5 g,每1 g凝胶中应含雷公藤甲素0.138 mg、青藤碱0.589 mg。本试验所制复方粉背雷公藤凝胶剂中每1 g凝胶含雷公藤甲素0.130 mg、青藤碱0.587 mg,与设计量相比,这2种有效

成分含量均在90%以上,表明本试验所制复方粉背雷公藤凝胶剂含量符合要求。

### 参考文献

- [1] 熊常平,张存,梁胜林,等.复方粉背雷公藤汤治疗类风湿性关节炎120例[J].广西中医药,1992,15(4):1-2.
- [2] 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,2015:77-79.
- [3] 王金凤,蔡兴东.中药凝胶剂研究近况[J].中国当代医药,2011,18(2):14-15.
- [4] 陈琼,王海燕,余红霞,等.复方半边莲凝胶制备工艺优化[J].中国生化药物杂志,2015,35(3):162-165.
- [5] 唐建兰,张珊,刘承伟,等.金黄凝胶制备及质量控制研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(5):1085-1089.
- [6] 李娜,买尔丹·马合木提.新疆紫草提取物凝胶剂的制备及质量考察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):14-17.
- [7] 唐建兰,刘承伟,王丹丹,等.金黄凝胶制剂成型工艺研究[J].中草药,2015,46(2):207-210.
- [8] 李晏,杨延莉,邹蒙,等.卡波姆及其在药剂学上的应用[J].解放军药学报,2002,18(2):91-95.
- [9] 梁斌,朱丹燕.新型凝胶剂研究进展[J].海峡药学,2012,24(3):13-15.
- [10] 徐和,戴领,沈成英,等.苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(1):8-11.
- [11] 周洁.复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂性关节炎疗效及毒性研究[D].重庆:重庆医科大学,2013.
- [12] 张丙宏,张先洲,李杰,等.月桂氮革酮对青藤碱凝胶剂的透皮吸收作用[J].中国医院药学杂志,2002,22(12):4-6.
- [13] 张先洲,潘细贵,罗顺德,等.青藤碱凝胶的制备及质量控制[J].中国药房,2003,14(5):19-21.
- [14] Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3): 377-383.
- [15] Zhao XX, Peng C, Zhang H, et al. Sinomenium acutum: a review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(8): 1053-1061.
- [16] 周洁,刘岳凤,何凯.复方雷公藤凝胶剂对大鼠佐剂性关节炎的疗效及肝毒性研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(9):914-918.
- [17] 陈岳祥,乔艳,乔化民,等. HPLC法测定粉背雷公藤中雷公藤甲素的含量[J].药学实践杂志,2009,27(2):134-136.
- [18] 严华,马双成. RP-HPLC法测定青藤中雷公藤碱的含量[J].药物分析杂志,2006,26(2):201-203.

(收稿日期:2016-06-17 修回日期:2016-11-08)

(编辑:刘萍)