

正交试验筛选影响雄黄乳膏剂基质的主要因素^Δ

王承志*,王丕明,杨嵩虹,龚千锋[#],邹倩,陈琛,李路荣(江西中医学院药学院,南昌 330004)

中图分类号 R284.2;R283

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)35-3299-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.11

摘要 目的:筛选影响雄黄乳膏剂基质的主要因素。方法:以凡士林在油相中的比例、乳化剂的用量、表面活性剂的亲水亲油平衡值(HLB)及乳化温度为考察因素,以基质的稳定性、伸展性和流变学性质为评价指标,采用正交试验筛选影响雄黄乳膏剂基质的主要因素。结果:影响雄黄乳膏剂基质的因素大小为凡士林占油相的比例>乳化剂用量>表面活性剂的HLB值>乳化温度。结论:所选因素可为后续进行处方、工艺筛选提供参考。

关键词 雄黄;乳膏剂;正交设计;基质;泊洛沙姆188

Optimization of the Main Influential Factors of Base Material in Realgar Cream by Orthogonal Test

WANG Cheng-zhi, WANG Pi-ming, YANG Song-hong, GONG Qian-feng, ZOU Qian, CHEN Chen, LI Lu-rong
(College of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the main influential factors of base material in Realgar cream. METHODS: The main influential factors of base material in Realgar cream was optimized by orthogonal test with the proportion of vaseline in the oil phase, the amount of emulsifier, HLB value and emulsifying temperature as factors using the constancy, extensibility and rheology of basilaris substantia as index. RESULTS: The influential factors of base material in Realgar cream in descending order were as follows: the proportion of vaseline in oil phase, the amount of emulsifier, HLB value and emulsifying temperature. CONCLUSIONS: Selected factors can provide reference for further selection of formulation and technology.

KEY WORDS Realgar; Cream; Orthogonal design; Base material; Poloxamer188

雄黄(Realgar),又名黄金石、石黄,主要成分为 As_2S_3 ^[1-2]。《名医别录》载:“黄金石,有大毒,疗疥虫、痔疮、目痛、鼻中息肉及绝筋破骨、百节中大风、积聚、癖气、中恶腹痛,杀诸蛇蝎毒,解藜芦毒。”雄黄作为药物在我国使用已有上千年的历史,但作为一种砷矿物类中药,其本身的毒性限制了其临床应用,故在雄黄的体内药动学和毒理学研究都不成熟的前提下,很多国家都被限制甚至禁止使用。雄黄乳膏剂中使用雄黄,主要是选其治疗毒蛇咬伤的功效。毒蛇咬伤是一种突发性急症,而雄黄在这方面有一定的实用性。

乳膏剂是临床上使用广泛的一种剂型,具有载药量大、使用和携带方便等优点。同时,随着一些高效透皮吸收促进剂的出现,在加强药物渗透角质层局部浓度累积的同时,很多乳膏剂也表现出了有全身治疗的作用。本课题就是将雄黄制成这样一种剂型,并对基质的稳定性、流变性等性质进行考察,以期找到一种既能黏附在用药部位又能有较好的铺展性的优良基质。

1 材料

1.1 仪器

SXCL-3型数显加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司);PHYSICA MCR101流变仪(奥地利Antonpaar公司);HH-S恒温水浴锅(金坛市医疗仪器厂);TDL-80-2B飞鸽低速

离心机(济南博鑫生物技术有限公司)。

1.2 药材与试剂

雄黄(江西樟树天齐堂中药饮片有限公司,批号:20120901);凡士林(山东利尔康消毒科技股份有限公司);硬脂醇(西陇化工股份有限公司);液体石蜡(天津市恒兴化学试剂制造有限公司);甘油(天津市福晨化工试剂厂);硬脂酸、单硬脂酸甘油酯(国药集团化学试剂有限公司);聚山梨酯80(天津市博迪化工有限公司);泊洛沙姆188(上海源叶生物科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 雄黄乳膏剂的制备

按照预试验结果,将油相的比例固定为35%,同时油相中硬脂酸、硬脂醇和液体石蜡的比例为2:2:3(V/V/V),称取处方量的凡士林于烧杯中,加入单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇和液体石蜡,置于水浴锅上,在一定的温度下加热溶解并保温作为油相。同时,称取基质总量10%的甘油置于蒸发皿中,再分别加入处方量的聚山梨酯80和0.2g的泊洛沙姆188,最后加入一定量的水使处方总质量为100g,在同温度下保温作为水相。采用乳化法制备乳膏,将油相放在磁力搅拌器上使转速最大,缓慢地加入水相直至乳化完全,继续搅拌10min,取下烧杯继续用玻璃棒搅拌直至冷凝,最后加入5g雄黄粉末(过180目筛),搅拌均匀,即得。

2.2 试验设计

根据预试验结果,选择凡士林在油相中的比例(A)、乳化剂的用量(占基质总量的比率,B)、表面活性剂的亲水亲油平衡值(HLB,C)和乳化温度(D)为考察因素,每个因素设定3个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验。因素与水平见表1。

^Δ 基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项立项项目(No.201007011)

* 药师。研究方向:中药新型载药系统及体内药动学。电话:0791-87118852。E-mail: batiwangcheng@163.com

[#] 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中药炮制。电话:0791-87118852。E-mail: gongqf2002@163.com

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, %	B, %	C	D, °C
1	20	4	10	70
2	30	6	12	80
3	40	8	14	90

2.3 雄黄乳膏剂基质评价指标的测定

2.3.1 稳定性试验^[3] (1)离心试验:分别取正交试验制备的各处方乳膏10 g,装入带刻度的离心管中,置于转速为离心半径8 cm 3 000 r/min的离心机中离心30 min,观察有无油水分离现象。(2)耐热试验:分别取制备的各处方乳膏剂10 g,装入密闭容器中,于55 °C的烘箱内恒温保持6 h,观察各处方乳膏膏体变化。(3)耐寒试验:分别取制备的各处方乳膏10 g,装入密闭容器中,于-15 °C的冷冻箱中保持24 h后取出,待恢复至室温后观察膏体的变化情况。基质稳定性试验结果见表2(表中,“+”表示膏体变粗糙;“++”表示乳膏有一定程度的油水分离;“+++”表示乳膏破乳;“-”表示基质稳定)。

表2 基质稳定性试验结果

Tab 2 Results of stability test of base material

试验内容	处方号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
离心试验	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耐热试验	+++	++	-	+++	++	++	+++	-	-
耐寒试验	+	-	+	+	-	-	-	-	-

由表2可知,各处方号的乳膏在离心半径8 cm 3 000 r/min的速度下离心30 min均很稳定,无油水分离现象;耐寒试验中,处方1、3、4在恢复常温后,膏体有一定程度的变稀,且有粗颗粒析出;耐热试验中,处方7出现破乳,有大量油相在下层出现,处方4、1次之,处方2、5、6有少量油相分层,处方3、8、9较稳定。

2.3.2 伸展性试验^[4] 将各处方号乳膏分别取10 g,装入密闭的容器中,分别于冷藏室(4±1) °C、室温(25±1) °C、恒温烘箱(37±1) °C中放置24 h后取出。取2块平行的干燥玻璃板,上面一块质量为125 g(不足质量加砝码补足)。取3种温度下各处方号的乳膏1 g,置于2块玻璃板之间,1 min后测定各温度下延展后的乳膏直径(取最大、最小直径的平均值),并计算平均值及标准偏差(SD)。不同温度下各处方基质伸展性见图1。

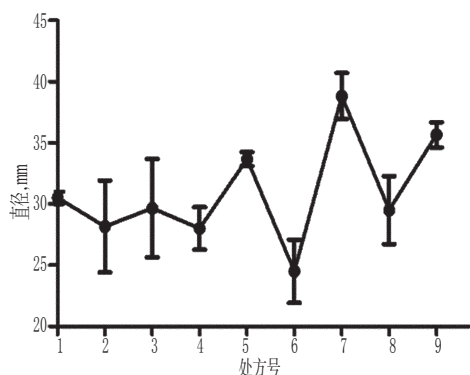


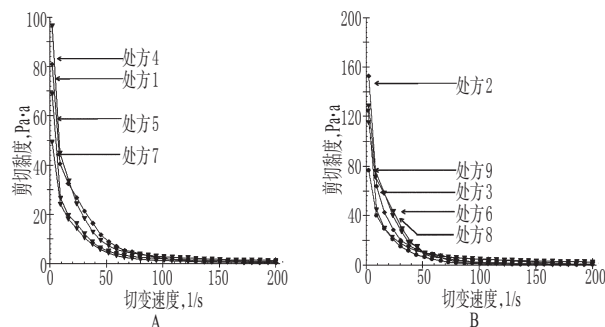
图1 不同温度下各处方基质伸展性

Fig 1 The extensibility of base material under different temperatures

由图1可知,在3种不同温度下放置后的乳膏,其伸展性有一定差别:处方1、5、9的SD值较小,说明伸展直径差距较

小,即基质伸展性受温度影响较小;处方4受影响程度次之;处方2、3、6、7、8的伸展性受温度影响较大。

2.3.3 流变学性质考察 (1)剪切黏度(η): η 为半固体制剂流变学性质的一种基本参数。通常情况下,在切变速度相同时, η 越大制剂越稳定。取适量的各处方号乳膏基质于样品板上,在Physica MCR101流变仪的Flow Cure Yield Fluid lin模式下测试,选择PP50-SN10646转子,切变速度的范围为20~200 s⁻¹,每组样品测定3次,取平均值。综合稳定性试验和伸展性试验结果,将处方2、3、6、8、9作为一组,处方1、4、5、7作为一组,分别进行对比观察。各处方 η 的变化见图2。

图2 各处方 η 的变化

A. 处方1、4、5、7; B. 处方2、3、6、8、9

Fig 2 Changes of shear viscosity in each prescription

A. prescription 1, 4, 5, 7; B. prescription 2, 3, 6, 8, 9

由图2可知,随着切变速度的增大,各处方的 η 都随之减少。表明在相同的切变速度下, η 越大制剂越稳定。因此,各处方在 η 方面的稳定性顺序为:处方2>处方8≈处方3>处方6>处方4>处方1≈处方9>处方5>处方7。

(2)屈服值:屈服值是一种评价基质流变性好坏的重要参数。通常情况下,屈服值越大说明需要克服基质中各粒子间的作用力越大,基质越稳定。在Physica MCR101流变仪的Flow Curve Yield Fluid模式下进行测试,选用PP50-SN10646转子,取适量基质于样品板上,剪切应力范围为1~100 N/m²,温度为25 °C。各处方屈服值的变化见图3。

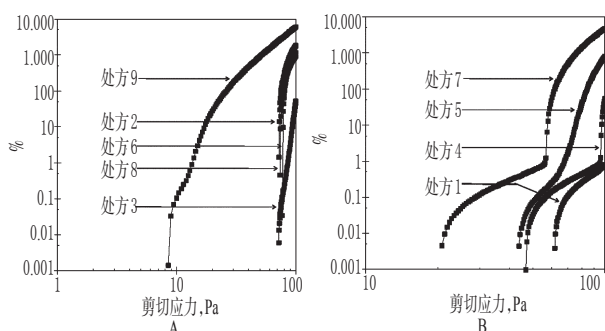


图3 各处方屈服值的变化

A. 处方2、3、6、8、9; B. 处方1、4、5、7

Fig 3 Changes of yield value in each prescription

A. prescription 2, 3, 6, 8, 9; B. prescription 1, 4, 5, 7

由图3可知,随着剪切速度的增加,克服各处方的屈服值均随之增大。在相同的切变速度下,屈服值越大稳定性越好。因此,各处方在屈服值方面的稳定性顺序为:处方6>处方8≈处方2>处方3>处方1>处方4>处方5>处方7>处方9。

(3)黏弹性:取适量的各处方号乳膏基质于样品板上,在

Physica MCR101 流变仪的 Amplitude Sweep 下进行测试,选择 PP50-SN10646 转子,剪切应力范围为 1~10000 N/m²,频率为 10 Hz。各处方黏弹性的变化见图 4(图中,G' 表征的是基质的黏性;G'' 表征的是基质的弹性)。

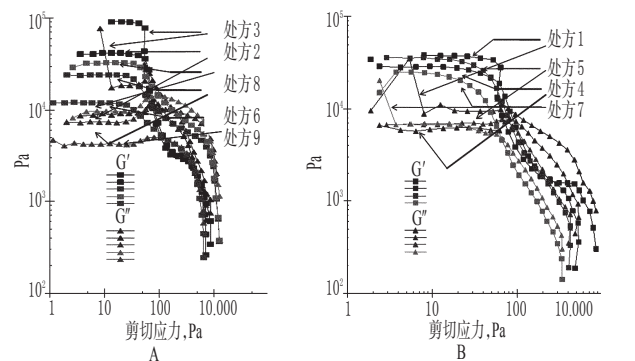


图 4 各处方黏弹性的变化
A. 处方 2、3、6、8、9; B. 处方 1、4、5、7
Fig 4 Changes of viscoelasticity in each prescription
A. prescription 2, 3, 6, 8, 9; B. prescription 1, 4, 5, 7

由图 4 可知,随着剪切应力的增大,9 个处方基质均发生变形。在相同的剪切应力下,G'越大基质的稳定性越好。因此,各处方在黏弹性方面的稳定性顺序为:处方 3>处方 2>处方 1≈处方 5>处方 4>处方 8≈处方 6≈处方 7>处方 9。

2.4 正交试验结果及分析

由于考察的 3 个指标权重系数为 3:3:4,因此伸展性、稳定性及流变性最优的得分分别为 30、30、40 分,各组处方根据优劣程度依次降低(稳定性考察中,将耐热、耐寒、离心试验后无油水分分离且膏体细腻无粗糙的处方定为 30 分,各组处方以此为标准得分依次降低。流变学试验中,将η最好的处方定为 15 分,屈服值最好的处方定为 15 分,黏弹性最好的处方定为 10 分,每降低一级,减 1 分)。正交试验结果见表 2;方差分析结果见表 3。

表 2 正交试验结果									
Tab 2 Results of orthogonal test									
试验号	因素				各指标评分			总评分	
	A	B	C	D	伸展性	稳定性	流变性		
1	1	1	1	1	30	22	33	85	
2	1	2	2	2	26	25	37	88	
3	1	3	3	3	26	28	33	87	
4	2	1	2	3	28	21	29	78	
5	2	2	3	1	30	24	25	79	
6	2	3	1	2	28	27	30	85	
7	3	1	3	2	28	21	19	68	
8	3	2	1	3	28	28	28	84	
9	3	3	2	1	30	29	18	77	
Σ _I	260	231	254	241					
Σ _{II}	242	251	243	241					
Σ _{III}	229	249	234	249					
I	86.7	77	84.7	80.3					
II	80.7	83.7	81	80.3					
III	76.3	83	78	83					
R	10.4	6.7	6.7	2.7					

由表 2、表 3 可知,各因素对基质质量影响的大小顺序为:凡士林在油相中的比例>乳化剂的用量>表面活性剂的 HLB 值>乳化温度。最佳基质配比为 A₁B₂C₁D₃,即凡士林占油相比

表 3 方差分析结果					
Tab 3 Analysis of variance					
方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	161.56	2	80.78	11.36	>0.05
B	80.89	2	40.44	5.69	>0.05
C	66.89	2	33.44	4.70	>0.05
D(误差)	14.22	2	7.11		

注: F_{0.05}(2, 2)=19.00
note: F_{0.05}(2, 2)=19.00

例为 20%,乳化剂在基质总量中的比例为 6%,表面活性剂的 HLB 值为 10,乳化温度为 90 ℃。

3 讨论

本文选用的模型药物为雄黄,由于它是一种含砷元素的矿物药,所以要经过前处理后才能进行接下来的剂型设计。本课题选用的雄黄都是经过醋酸飞法后,再作为模型药物使用的。因为前期试验和相关文献研究^[9]表明,与传统的水飞法相比,采用醋酸飞后在相对提高有效成分 As₂S₃含量的同时,可有效降低毒性成分 As₂O₃的量。

本文通过正交试验来初步筛选影响雄黄乳膏剂基质的主要因素,将凡士林在油相中的比例作为一个考察因素,因为笔者制备的乳膏是为缓解毒蛇咬伤后的症状,所以将乳膏设计为 O/W 型。同时,为了达到满意的透皮吸收效果,处方中势必要加入透皮吸收促进剂,而常用的透皮促进剂氮酮的促渗作用会受到凡士林的影响,所以在保证基质质量的前提下,凡士林的量越少越好。本文的乳膏是通过乳化法制得,通过预试验结果最终选择的油相为硬脂酸、硬脂醇和液体石蜡,且 3 种油相的最优配比为 3:3:2(V/V/V),因为以这种比例制备的乳膏基质不仅光亮细腻,而且黏稠度好。另外,由于用药目的的限制,选用的乳化剂都是毒性和溶血作用最小的,泊洛沙姆 188 是一种可用于静脉注射乳剂的乳化剂,在此处方中代替少量聚山梨酯 80,可满足要求。在制备过程中采用变速搅拌,是由于这种搅拌方式的短暂间隔可使界面的横力急撞,最终使拉长极细的线条切成微小的油滴,使软膏细腻、光泽度好^[6]。

方差分析结果表明,A、B、C 因素对基质质量均无统计学意义(P>0.05)。原因可能是由于选取的指标在评分时,试验者的主观性判断较多。而且每个因素所有的水平都是在一定范围内随机给出的,因此在以后的研究中,有必要通过更合适的试验设计来探究这些因素对一定指标(如药物透皮吸收量)的连续性影响,以最终找到更合理的处方。

参考文献

- [1] Bailar JC. *Comprehensive Inorganic Chemistry*[M]. Vol 2. Hoboken: JW Arrowsmith Ltd Bristol-1, 1973:612.
- [2] 张志杰,周群,尉京志,等.我国药用雄黄的晶体结构鉴定[J].光谱学与光谱分析,2011,31(2):291.
- [3] 毕殿洲.药理学[M].北京:人民卫生出版社,2002:378.
- [4] 屠锡德,张钧寿,朱家璧.药理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:847.
- [5] 钟萌.雄黄炮制降毒方法的研究进展[J].中国药房,2007,18(33):2 633.
- [6] 古丽巴哈尔·卡吾力,高晓黎.正交设计优选 Progest 乳膏剂的乳化剂[J].新疆医科大学学报,2008,31(10):1 356.

(收稿日期:2012-10-18 修回日期:2012-12-27)