

· 论著 ·

驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的制备研究

韦平艳¹, 苑旺², 杨峰^{1,2}, 崔黎丽^{1,2} (1. 福建中医药大学, 福建福州 350122; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 制备并优化驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂及考察贴剂的相关性质。方法 通过预实验筛选黏合剂和保湿剂, 采用正交设计优化处方, 用补偿法测量驻极体贴剂的电荷储存稳定性, 用透皮扩散仪和 HPLC 仪研究药物的体外透皮作用。结果 贴剂基质的最佳配比为 PAAS : 明胶 : PVA : 高岭土 : CMC-Na : 保湿剂 = 0.2 : 0.7 : 0.5 : 0.7 : 0.2 : 12; 制备的贴剂具有良好的电荷储存稳定性, 驻极体和 3% 氮酮均能有效地促进药物释放, 且两者有协同促渗作用。结论 按最佳条件制备了质量优良的驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂, 该贴剂对皮肤无刺激性, 且该贴剂的药物释放行为优于一般的凝胶贴剂。

[关键词] 驻极体; 氟尿嘧啶; 凝胶贴剂; 透皮吸收

[中图分类号] R944

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2015)03-0217-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.03.007

The preparation of electret fluorouracil gel patch

WEI Pingyan¹, YUAN Wang², YANG Feng^{1,2}, CUI Lili^{1,2} (1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study and optimize the preparation process and observe the related properties of electret fluorouracil gel patch. **Methods** the adhesives and moistening agents were screened by preliminary experiment. The optimal matrix proportion in the blank gel patch was obtained with orthogonal design. The charge storage stability of the patch was studied by compensation method. The transdermal behaviors of the patch were evaluated by modified diffusion cell method and HPLC. **Results** The optimal matrix proportions of PAAS : gelatin : PVA : Kaolin : CMC-Na : moistening agents were 0.2 : 0.7 : 0.5 : 0.7 : 0.2 : 12. The patch had a good charge storage stability. All the electrets and 3% azone could enhance the cumulative penetration amount of drug and they had synergistic enhancing effect. **Conclusion** The qualified electret fluorouracil gel patch was prepared under the optimal process, which had no skin irritation and the behavior of transdermal delivery was better than that of the traditional gel patch.

[Key words] electret; fluorouracil; gel patch; transdermal delivery

近年来, 研究发现氟尿嘧啶对于一些皮肤疾病, 如疱疹、瘢痕、扁平疣等有一定的疗效。但其静脉给药时对正常细胞的伤害较大, 不良反应多。为了提高药物在皮肤病变部位的浓度, 增强药物疗效, 减小毒副作用等, 已有不少学者制备了该药物的新剂型^[1], 但尚未见制备该药物的驻极体凝胶贴剂报道。

驻极体是一类能长期储存空间电荷和(或)偶极电荷的功能电介质材料^[2]。其静电效应和微电流能改变皮肤角质层的脂质双层排列方式, 形成大量暂时的、可渗透的新孔道^[3], 是一种有效的物理促渗因子。本研究将驻极体和凝胶贴剂复合, 以期制备出

一种高质、安全、有效的新型剂。

1 仪器和材料

1.1 仪器 恒温水浴锅(上海科升仪器有限公司); 电热恒温鼓风干燥箱(杭州汇尔仪器设备有限公司); 涂布器(自制); 栅控电晕充电系统(大连理工大学静电与特种电研究所); SD803 表面电位仪(机械电子部上海电动工具厂); RYJ-6B 型药物透皮扩散实验仪(上海黄海药检仪器有限公司); 液相色谱仪(日本岛津公司, LC-2010A)。

1.2 试剂 氟尿嘧啶(原料药; 上海生物工程有限公司); 明胶、高岭土、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇 124 为化学纯, 甘油、1,2-丙二醇为分析纯, 以上试剂均购自国药集团化学试剂有限公司; 水溶性氮酮(福建寿宁美菲思生物化学品厂, 纯度 $\geq 99.0\%$); 蒸馏水(实验室自制); 聚丙烯膜(polypropylene, PP, 日本东丽株式会社)。

[基金项目] 国家自然科学基金资助(51477175)

[作者简介] 韦平艳, 硕士研究生. E-mail: weipingyan1002@163.com

[通讯作者] 崔黎丽, 本科, 教授, 硕士生导师. 研究方向: 物理药剂学. E-mail: cuilili39@hotmail.com

1.3 动物 雄性 SD 大鼠,体质量(180±10) g(上海第二军医大学实验动物中心提供)。

2 方法与结果

2.1 黏合剂的选择 分别以聚丙烯酸钠和明胶及两者组合为黏合剂制备空白黏合剂贴剂,以贴剂的外观性状和黏性为考察指标,筛选最佳的黏合剂。黏合剂类型、贴剂外观及黏性见表 1。

表 1 黏合剂种类对凝胶贴剂外观和黏性的影响

黏合剂	凝胶贴剂外观及黏性
明胶	无拉丝,皮肤无残留,黏性较小,放置干裂,膏体粗糙
聚丙烯酸钠	有拉丝,皮肤无残留,黏性较小,放置干裂,膏体细腻
明胶+聚丙烯酸钠	无拉丝,皮肤无残留,黏性较好,放置不干裂,膏体细腻

制备方法^[4,5]:取适量的聚丙烯酸钠、明胶,加适量水,在 60℃水浴下充分溶胀,作为 I 相;取适量聚乙烯醇,加适量水,在 95℃水浴下溶解,再加入适量高岭土作为 II 相;取适量甘油,加入 CMC-Na 混匀,作为 III 相。将 II 相加至 III 相混匀再加入 I 相,在 60℃条件下搅拌数分钟,涂布在 4 cm×4 cm 的 PP 膜上,在 60℃烘箱中干燥 30 min,冷却。

由表 1 可知,明胶和聚丙烯酸钠组合为黏合剂时,所得基质的外观和黏性良好。

2.2 保湿剂的筛选 分别以甘油、1,2-丙二醇、甘油+1,2-丙二醇(1:1)为保湿剂,以明胶+聚丙烯酸钠为黏合剂,参照 2.1 的制备方法制备 10 片凝胶贴剂,在 32℃恒温箱中放置 7 d,按下式计算累计失水率,选择最佳的保湿剂。结果见表 2。

$$\text{累计失水率} = (m_2 - m_1) / m_1 \times 100\%$$

式中: m_1 为贴剂原质量, m_2 为失水后质量。

表 2 3 种保湿剂对凝胶贴剂保湿性能的影响

保湿剂类型	累计失水率(%)						
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
甘油	14	17	21	23	23	24	24
1,2-丙二醇	18	23	27	30	33	35	34
甘油+1,2-丙二醇	10	11	13	14	15	15	15

由表 2 结果可知,以甘油+1,2-丙二醇(1:1)为保湿剂时,贴剂的累计失水率较低,即贴剂的保湿效果较好。

2.3 考察指标

2.3.1 初黏力的测定^[6] 将一不锈钢球从置于倾斜板上的供试品黏性面滚过,根据供试品黏性面能黏住的最大号钢球,评价初黏力的大小。

2.3.2 持黏力的测定^[6] 去掉贴剂防黏层,将黏性面粘贴在实验板表面,垂直放置,沿供试品的长度方向悬挂一定质量的砝码,记录供试品在脱落前能承受的最大质量。

2.4 配方筛选

2.4.1 正交试验设计 在预实验的基础上,考察明胶、聚丙烯酸钠、保湿剂、CMC-Na 对凝胶贴剂质量的影响,按照 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验。因素水平见表 3,实验设计及结果见表 4。

表 3 正交因素水平

水平	A 因素 (明胶, m/g)	B 因素 (PAAS, m/g)	C 因素 (保湿剂, V/ml)	D 因素 (CMC-Na, m/g)
1	0.3	0.2	5	0.2
2	0.5	0.4	8	0.4
3	0.7	0.6	12	0.6

2.4.2 统计学处理 考虑到初黏力和持黏力对凝胶贴剂的物理性状同等重要,故两者取相同的权重系数,将上述 2 项得分相加,计算综合得分,并用 SPSS 18.0 进行统计分析,结果见表 5。

由表 4 和表 5 可知,各组分的用量对实验结果均有影响。故再用 SPSS 中的 Duncan 法对表中各组分进行两两比较,确定各组分的最佳用量。最后得出空白基质的最佳制备处方为 A3B1C3D1,即明胶:PAAS:保湿剂:CMC-Na=0.7:0.2:12:0.2。

2.5 驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的制备 参照“2.1”项下的制备方法制备空白膏体(空白贴剂);取适量膏体边搅拌边加入适量氟尿嘧啶溶液,或适量氟尿嘧啶溶液和 3% 氮酮,混合均匀后,涂布在 4 cm×4 cm 的 PP 膜上,在 60℃烘箱中干燥 30 min,覆盖防黏层,制备得到凝胶贴剂和含促渗剂的凝胶贴剂。

将双裸面 PP 薄膜平铺于铝块上实施常温恒压电晕充电,电晕电压±20 kV,栅压分别为-500、-1 000、-1 500 V,驻极时间 5 min,分别制备得-500、-1 000、-1 500 V 的驻极体,再将凝胶贴剂和含促渗剂的凝胶贴剂分别与驻极体复合,得到含不同表面电位的负极性驻极体凝胶贴剂和含促渗剂的负极性驻极体凝胶贴剂。

2.6 驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的性质考察

表4 正交方案及结果

试验序号	水平				试验结果		综合得分
	A	B	C	D	初黏力 (g)	持黏力 (min)	
1	1	1	1	1	2.035 1	150	75
2	1	2	2	2	7.660 1	30	50
3	1	3	3	3	2.035 1	30	75
4	2	1	2	3	0.455 6	250	60
5	2	2	3	1	7.660 1	20	80
6	2	3	1	2	0.260 2	300	55
7	3	1	3	2	7.660 1	250	100
8	3	2	1	3	0.260 2	200	60
9	1	3	2	1	1.964 2	150	75
10	1	1	1	1	1.964 2	150	73
11	1	2	2	2	7.660 1	35	52
12	2	3	3	3	2.035 1	25	72
13	3	1	1	3	0.455 6	250	60
14	2	3	3	2	7.660 1	25	82
15	3	3	1	2	0.280 2	290	53
16	3	1	3	2	7.660 1	240	97
17	3	2	1	3	0.260 2	180	56
18	1	3	2	1	1.878 7	160	76
19	1	1	1	1	2.035 1	160	76
20	1	2	2	2	7.660 1	40	55
21	2	3	3	3	1.964 2	40	73
22	3	1	1	3	0.455 6	250	60
23	2	3	3	2	7.660 1	30	83
24	3	3	1	2	0.260 2	310	56
25	3	1	3	2	7.660 1	250	100
26	3	2	1	3	0.260 2	210	61
27	3	3	2	1	1.878 7	150	75

表5 正交结果方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	显著性
A	824.667	2	412.333	142.731	0.000
B	893.556	2	446.778	154.654	0.000
C	2904.222	2	1452.111	502.654	0.000
D	797.556	2	398.778	138.038	0.000

2.6.1 黏性考察 测定各贴剂的初黏力和持黏力,结果显示,各贴剂的黏性较好,无明显差别。

2.6.2 安全性评价 参照2010年版《中华人民共和国药典》相关要求对各凝胶贴剂进行刺激性试验,发现用药部位呈正常状态,未出现炎症及红肿现象,观察结果均符合相关要求。

2.6.3 电荷储存稳定性考察 分别在2、4、8、12、24、28 h时用补偿法测量驻极体贴剂的表面电位,根据贴剂的表面电位衰减情况考察贴剂的电荷储存情况。结果表明驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂和含促渗剂的驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的表面电荷衰减速率

接近,详见图1、图2。说明两者都具有良好的电荷储存稳定性,且化学促渗剂对驻极体的电荷储存稳定性没有显著性影响。

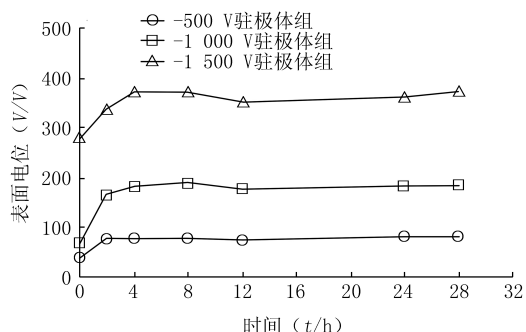


图1 驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的表面电荷衰减情况

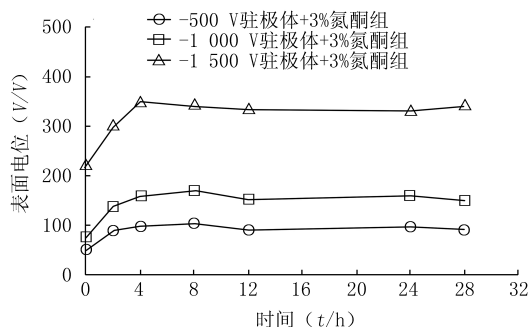


图2 含促渗剂的驻极体氟尿嘧啶凝胶贴剂的表面电荷衰减情况

2.6.4 体外透皮行为考察 利用透皮扩散仪和HPLC仪,研究不同表面电位的负性驻极体、3%氮酮、驻极体和3%氮酮联用对贴剂中药物经皮释放行为的影响。

结果表明不同表面电位的负性驻极体和3%氮酮均能有效地促进药物释放,且两者有协同促渗作用(图3~5)。

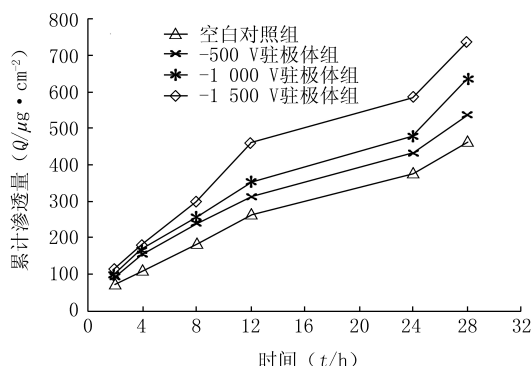


图3 不同表面电位的负性驻极体作用下氟尿嘧啶的透皮量(n=4)

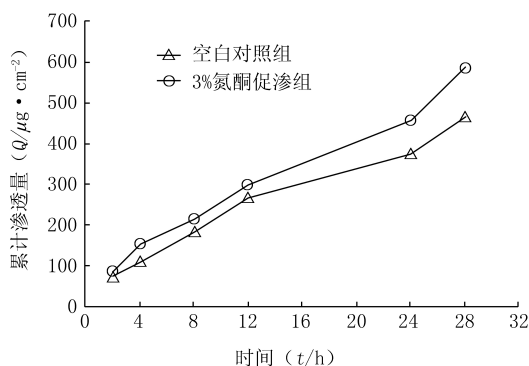


图4 3% 氮酮作用下氟尿嘧啶的透皮量 ($n=4$)

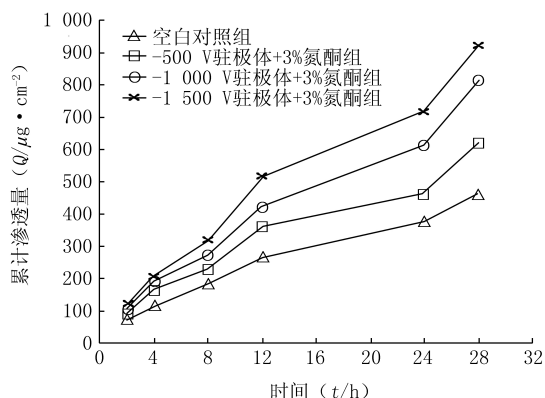


图5 不同表面电位的负性驻极体和3% 氮酮作用下氟尿嘧啶的透皮量 ($n=5$)

3 讨论

保湿剂对于基质的黏性起着至关重要的作用,若用量过少,膏体较硬,不易涂布,基质的黏性较小,

无法黏附在皮肤上;用量过大时,膏体过稀,基质不易成型,所以保湿剂的用量要适当。

组成基质的物质成分复杂,理化性质千差万别,所以试验中必须要考察各成分的加入顺序,否则会影响基质的黏性和外观。

选用 $L_9(3^4)$ 正交表时,因为因素排满,没有空白列用于统计试验误差,所以必须通过重复实验来统计实验误差。本试验中我们每个组合方案重复了3次,因此本试验最终需做27次,得到27组数据。

到目前为止,试验考察了驻极体凝胶贴剂的安全性和电荷储存稳定性以及体外透皮情况,结果都比较令人满意,但尚未考察驻极体凝胶贴剂的药动学和药效学行为,这还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 连佳芳,张三奇.5-氟尿嘧啶剂型研究进展[J].西北药学杂志,2005,20(5):238-240.
- [2] 夏钟福.驻极体[M].北京:科学出版社,2001:2-7.
- [3] Jiang J, Dong FJ, Liang YY, et al. Penetration and stability of external electrostatic field of ppelectret through rat skin[J]. IEEE transactions on dielectrics and electrical insulation, 2012,19(4):1137-1142.
- [4] 赵颖,林亚平.雪上一枝蒿巴布剂的研制[J].重庆中草药研究,2005,(1):29-31.
- [5] 奚炜,胡晋红,朱全刚,等.正交设计法优化巴布剂基质处方[J].药学服务与研究,2004,4(1):80-82.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录74.

【收稿日期】2014-07-03 【修回日期】2015-01-23

【本文编辑】顾文华

(上接第204页)

- [23] 徐维敏,张罗修,程彰华,等.雷公藤红素对IL-1和IL-2活性及PGE₂释放的抑制作用[J].药学学报,1991,26(9):641-645.
- [24] 李孟秋,窦洁,杜伟,等.雷公藤红素对小鼠的免疫抑制作用及对IL-6 mRNA表达影响的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(2):158-163.
- [25] 周望,吴叔明,陈晓宇,等.雷公藤红素对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的保护作用[J].胃肠病学,2007,12(3):144-147.
- [26] 力弘,潘燕.雷公藤红素对胶原性关节炎的作用[J].中国药理学报,1997,18(3):273.
- [27] 张罗修,潘德济,张玮红,等.雷公藤红素对小鼠淋巴细胞增生的抑制作用[J].中国药理学报,1986,7(1):85-87.
- [28] 徐莉敏,张登海,杨春欣,等.雷公藤红素阻断全反式维甲酸导致的白血病细胞与内皮细胞粘附[J].中西医结合学报,2007,11(3):282-286.
- [29] 徐晨,吴兆龙,张志刚,等.雷公藤红素对狼疮鼠肾组织Ⅲ型胶原和层粘素的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(2):106-109.

- [30] 黄煜伦,周幽心,周岱,等.雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(5):429-432.
- [31] 周幽心,孙成法,许期年,等.雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究[J].实用癌症杂志,2004,19(6):564-566.
- [32] 守立人.现代中药大辞典(下册)[M].北京:人民卫生出版社,2001:1457-1458.
- [33] 陶虚谷,刘湘新,夏媛媛,等.南蛇藤有效成分的提取工艺及体外抑菌作用研究[J].湖南畜牧兽医,2013,169(3):3-6.
- [34] 王鸿,田喧,刘珍伶,等.降碳酮甲基三萜抗脂质过氧化生物活性的研究[J].分析实验室,2001,(增刊):373-374.
- [35] 袁玉英,顾芝萍,石其贤,等.南蛇藤素抑制豚鼠体外精子的受精能力[J].药学学报,1995,30(5):331-335.
- [36] 陈星,丰美福,朱国英,等.雷公藤红素对血管平滑肌细胞内游离Ca²⁺和H⁺浓度的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(9):538-540.
- [37] 丁香,曹文丽,张应辉.南蛇藤乙醇提取物对大鼠骨创伤愈合的影响[J].中国现代应用药学,2014,31(3):283-287.

【收稿日期】2014-09-24 【修回日期】2015-01-27

【本文编辑】顾文华