

银杏叶提取物抗皮肤鳞状细胞癌增殖凝胶剂的制备工艺研究

马先鹏¹ 赵睿锋² 邵啸^{2*}

1 北华大学附属医院, 吉林省吉林市, 132011;

2 吉林农业科技学院生物与制药工程学院, 吉林省吉林市, 132000;

摘要: 本研究以银杏叶提取物为主要成分, 通过单因素和正交试验考察凝胶基质种类和用量, 筛选出富银杏叶提取物成分的抗皮肤鳞状细胞癌增殖凝胶剂最佳制备工艺: 富银杏叶提取物占凝胶剂总质量 15%, 甘油与丙二醇配比为 5:3, 1%卡波姆 940, 尼泊金乙酯 0.1%, 加入三乙醇胺 0.2%调节 pH。按此工艺制得的富银杏叶提取物抗皮肤鳞状细胞癌增殖凝胶剂工艺合理, 且重复性好, 适宜工业化生产。

关键词: 银杏叶提取物; 皮肤鳞状细胞癌; 凝胶剂; 制备工艺

DOI: 10.69979/3029-2808.25.09.053

皮肤鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SC)是一种恶性肿瘤, 来源于表皮角质形成细胞, 是最常见的皮肤恶性肿瘤之一。近年来皮肤鳞癌发病呈逐年上升的趋势, 已成为威胁人类生命的主要皮肤肿瘤^[1-2]。

银杏叶提取物为我国传统名贵中药材银杏叶中提取的有效活性成分, 其中含有丰富的黄酮类化合物和萜类内酯, 这些成分具有强大的抗氧化能力, 能够清除体内的自由基, 减少氧化应激对细胞的损伤, 从而有助于抑制皮肤鳞状细胞癌的发生和发展。临床应用于皮肤、心血管、神经、内分泌及免疫系统等疾病的治疗^[3]。

凝胶剂局部给药后易于吸收, 有制备工艺简单、稳定性好等优点, 且生物相容性良好、外形美观、使用方便、易于涂抹, 能较长时间地与病变部位紧密黏附。据调查, 目前银杏叶提取物经皮制剂治疗皮肤鳞状细胞癌的相关制剂产品较少, 为进一步开发和利用生物发酵领域资源, 将银杏叶提取物制成凝胶剂, 通过体外局部给药, 以期达到抗氧化、抗肿瘤、维稳修复等效果^[4]。为该剂型的制备工艺提供可靠数据, 后续试验在此基础上有待进一步对刺激性、透皮吸收、体外抗菌等开展深入研究。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

银杏叶提取物, 纯度: 银杏黄酮 24%, 食品级, (批号: 230810), 西安国圣生物科技有限公司; 卡波姆 940, 99.5%, 药用级, (批号: 20220211), 罗恩试剂; 1, 2-丙二醇, 98%, 分析纯, (批号: 202108), 天津市恒兴试剂制造有限公司; (LT-CPS) 立式压力蒸汽灭

菌器, 立德泰勃(上海)科学仪器有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 凝胶基质种类筛选

称取处方量中 15%银杏叶提取物, 分别加入卡波姆 940、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠各 1%作为凝胶基质, 与保湿剂甘油与丙二醇配比 5:3 混合, 以制得的凝胶剂均匀度、涂展性等感官评分为评价指标, 选择合适的凝胶基质。

1.2.2 卡波姆 940 浓度筛选

凝胶基质以卡波姆 940 为重点选择对象, 其具有较高的增稠效果, 较短的流变性等多方面优点, 卡波姆 940 一般以 0.5%~2.0%为常用量, 多在制备皮肤局部给药外用制剂中作为基质使用。

1.2.3 保湿剂配比的筛选

将 15%富银杏叶提取物与 1%凝胶基质卡波姆 940 混合, 使用甘油: 丙二醇分别按照 1:1、3:2、5:3、7:4、9:5 的比例混合作为保湿剂, 以制得的凝胶剂保湿率为评价指标, 筛选最适保湿剂比例。

1.2.4 防腐剂用量筛选

将 15%银杏叶提取物与 1%凝胶基质卡波姆 940 混合, 加入甘油与本次配比为 5:3 作为保湿剂的条件下, 分别使用 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%的尼泊金乙酯作为防腐剂, 加入适量三乙醇胺调节 pH。

1.2.5 pH 调节剂用量筛选

将 15%银杏叶提取物与 1%凝胶基质卡波姆 940 混合, 加入甘油与丙二醇配比 5:3, 防腐剂 0.2%尼泊金乙酯的条件下, 分别加入 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%

三乙醇胺调节 pH。

1.2.6 正交试验

结合单因素试验结果,选择 A(卡波姆 940)、B(甘油与丙二醇配比)、C(尼泊金乙酯)、D(三乙醇胺)作为 4 个考察因素,每个因素分别取 3 个水平,以包括澄清度、成型性、均匀度、涂展性在内的感官评分为评价指标,选用 L9(34) 正交试验表设计试验^[5],通过正交试验计算结果与方差分析,筛选最优处方,处方筛选因素水平设计见表 1。

表 1 处方筛选因素水平表

水平	因素				得分/分
	A(卡波姆 940)	B(甘油:丙二醇)	C(尼泊金乙酯)	D(三乙醇胺)	
1	0.75%	1:1	0.1%	0.1%	6.9
2	1.00%	3:2	0.2%	0.2%	8.4
3	1.25%	5:3	0.3%	0.3%	7.8

2 结果与分析

2.1 凝胶基质种类筛选结果

选用 CCMC-Na 与海藻酸钠作为凝胶基质制备凝胶剂时均会产生气泡,导致凝胶剂质量发生改变,进而影响感官评分;而卡波姆 940 未产生气泡,且质地均匀透明无杂,成型性好。因此选择卡波姆 940 作为凝胶基质。

2.2 卡波姆 940 百分比浓度的筛选结果

随着卡波姆 940 浓度的增加,感官评分呈先上升后下降的趋势。卡波姆 940 浓度越低,凝胶剂越不成型;卡波姆 940 浓度越高,凝胶剂越易成型。当凝胶基质卡波姆 940 浓度为 0.75%~1.25% 范围时,成型性较好,均匀细腻,滋润而不黏稠。

2.3 保湿剂配比筛选结果

随着时间的增加无论选择何种保湿剂配比,保湿率均下降。当保湿剂甘油与丙二醇配比为 7:4 时,保湿效果最差,因此选取甘油与丙二醇配比为 1:1、3:2、5:3 进行正交试验优化。

2.4 防腐剂用量筛选结果

随着尼泊金乙酯的增加,感官评分先上升后下降,凝胶剂颜色逐渐由透明变为半透明乳白色,至使感官评分降低。当尼泊金乙酯用量为 0.1%~0.3% 时,感官评分相对较高,凝胶剂防腐作用显著,且透明无杂,丝滑细腻。

2.5 pH 调节筛选结果

随着 pH 值逐渐升高,凝胶剂黏度也随之升高,进而凝胶剂的外观性状和质量受到影响。因此综合考虑凝胶情况与 pH 值结果,选取 0.1%、0.2%、0.3% 的三乙醇胺进行正交试验优化。

2.6 正交试验结果

表 2 处方筛选正交试验表及结果分析

处方号	因素				得分/分
	A(卡波姆 940)	B(甘油:丙二醇)	C(尼泊金乙酯)	D(三乙醇胺)	
1	1	1	1	1	6.9
2	1	2	2	2	8.4
3	1	3	3	3	7.8
4	2	1	2	3	6.4
5	2	2	3	1	8.5
6	2	3	1	2	9.5
7	3	1	3	2	7.2
8	3	2	1	3	8.0
9	3	3	2	1	6.5
K1	23.1	20.5	24.4	21.9	
K2	24.4	24.9	21.3	25.1	
K3	21.7	23.8	23.5	22.2	
R	2.7	4.4	3.1	3.2	
优水平	A2	B3	C1	D2	
优组合	A2B3C1D2				

*p<0.05

根据表 2 数据进行分析,各因素对富银杏叶提取物凝胶剂的影响程度为 B>D>C>A,均值 K 值反映了该因素水平对指标的影响,通常 K 值越大越好,由数据可知该试验最佳制备工艺为 A2B3C1D2,即富银杏叶提取物凝胶剂的最佳工艺为 1% 卡波姆 940,甘油与丙二醇配比 5:3,尼泊金乙酯 0.1%,三乙醇胺 0.2%。

3 结论

本试验在单因素试验的基础上,采用正交试验法对银杏叶提取物凝胶剂进行制备工艺优化及质量评价,以澄清度、成型性、均匀度、涂展性感官评分为综合评价指标,最终确定最佳制备工艺为富银杏叶提取物 15%,1% 卡波姆 940,甘油与丙二醇配比 5:3,尼泊金乙酯 0.1%,三乙醇胺 0.2%。制得的富银杏叶提取物凝胶剂成型性好,呈淡乳白色透明状,凝胶均匀细腻,将其涂布于皮肤上,易于涂布,无颗粒感与油腻感,无毒无刺激,且具有显著的抗氧化及抗皮肤鳞状细胞癌增殖能力,制备工艺简便可行,重复性好。

本试验将具有皮肤抗皮肤鳞状细胞癌增殖作用的银杏叶提取物结合凝胶剂制备工艺形成一种具有抗氧

化作用的新型凝胶制剂,相关药效学与药动学等实验有待进一步深入探究,可为类似外用制剂的剂型改革提供借鉴,为银杏叶提取物凝胶剂在皮肤病抗皮肤鳞状细胞癌增殖的进一步研究提供参考。

参考文献

- [1] CHANG M S, AZIN M, DEMEHRI S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: The Frontier of Cancer Immunoprevention[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 01-119.
- [2] 邓菊庆, 柏春玲, 李璠, 等. 银杏叶提取物对皮肤鳞状细胞癌增殖和凋亡的影响及作用机制研究[J]. 中药材, 2023, 46(2): 491-494.
- [3] 卢爽, 马家伟, 邵啸, 等. 米诺地尔泡沫剂的质量评价及药效学初步探究[J]. 石河子科技, 2020, (5): 65-66.
- [4] 斯书滨, 耿文华, 刘晓燕, 等. 皮肤鳞状细胞癌组织 Sirt3、DAB2IP 表达与病理特征相关性及对术后复发的

预测意义[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2024, 23(03): 206-210.

[5] 庞琳, 吕丁丁, 杨晓赫, 等. 葛根提取物滴丸剂的制备工艺研究[J]. *现代盐化工*, 2021, 48(5): 64-65.

[6] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典*[S]四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

作者简介: 马先鹏(1988.01—), 男, 硕士, 吉林省吉林市人, 主治医师, 研究方向: 皮肤与性病学。

赵睿峰, (2004.05—) 男, 吉林省松原市人, 本科生在读, 主要研究方向为药物制剂。

通讯作者: 邵啸(1988—), 男, 吉林省吉林市人, 硕士, 吉林农业科技学院生物与制药工程学院, 讲师, 研究方向: 经皮给药系统及药物新剂型新技术。

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目: 通过调节 Bcl-2 通路抑制诱导皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡的机制研究(JJKH20240098J)