

降逆巴布贴基质处方优选

张化芝¹, 梁国华¹, 于晓^{2*}

(1. 济南市第三人民医院, 济南 270101; 2. 山东医药技师学院, 山东 泰安 271016)

[摘要] **目的:** 优选降逆巴布贴的基质处方。**方法:** 以黏力、外观均匀性、涂展性及追随性为综合评价指标, 选取黏着剂比例与用量、保湿剂用量、交联剂用量为考察因素, 采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验优选辅料处方及工艺参数; 以体外透皮释药率为指标, 采用单因素试验优选透皮吸收剂的种类与用量。**结果:** 最佳基质处方为黏着剂(聚丙烯酸钠-CMC-Na 4:3)-干膏粉(35:100), 保湿剂(甘油)-干膏粉(160:100), 交联剂(三氯化铝)-干膏粉(2:100), 促渗剂(氮酮与丙二醇等质量比混合物)-干膏粉30:100。**结论:** 该优选工艺稳定可行, 为降逆巴布贴制备工艺参数的确定提供实验依据。

[关键词] 降逆巴布贴; 正交试验; 制备工艺; 经皮释药

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0038-04

Optimization of Matrix Formulation for Jiangni Cataplasma

ZHANG Hua-zhi¹, LIANG Guo-hua¹, YU Xiao^{2*}

(1. Ji'nan Third People's Hospital, Ji'nan 270101, China;

2. Shandong Medicine Technician College, Tai'an 271016, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix prescription of Jiangni cataplasma. **Method:** With adhesion, uniformity of appearance, spread property and follow as comprehensive evaluation indexes, proportion and dosage of adhesive, the amount of moisturizing agent and crosslinking agent were chosen as factors, adjuvant prescription

[收稿日期] 20120605(005)

[基金项目] 济南市卫生科技发展计划项目(2008-43)

[第一作者] 张化芝, 硕士, 主治医师, 从事中药方剂临床研究, Tel:13287766568, E-mail: zslme@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 于晓, 硕士, 助理讲师, 从事中药制剂及质量控制研究, Tel:0538-8942570, E-mail: yxant@163.com

[参考文献]

- [1] 范越, 田明, 王秀海, 等. 栀子豉汤临床和实验研究进展[J]. 中医药学报, 2010, 38(1): 118.
- [2] 田义龙, 赵静, 任艳青, 等. 栀子豉汤对胰岛素抵抗的改善作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(6): 5.
- [3] 高芳. 栀子豉汤治疗抑郁症的实验研究[D]. 福州: 福建中医学院, 2007.
- [4] 吴宏伟, 杨洪军, 李振坤, 等. 栀子主要有效成分煎煮过程中的溶出量分析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 868.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2010: 263.
- [6] 晋玉章, 谢文利, 何瑞波. 西红花苷对高脂血2型糖尿病模型大鼠降血糖和降血脂作用[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(3): 197.
- [7] 葛喜珍, 王鑫国. 中药淡豆豉有效成分大豆异黄酮调节血脂的研究进展[J]. 河北中医药学报, 2002, 17(3): 41.
- [8] 牛丽颖, 常淑凤, 刘姣, 等. 淡豆豉正丁醇提取物对糖尿病大鼠血糖及糖耐量的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1398.
- [9] 马双成, 魏锋. 保健食品功效成分检测技术与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 36.
- [10] 董婉茹, 刘洪毓, 丁雅光, 等. 栀子在治疗肝脏疾病中的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 250.
- [11] 张海燕, 邹伟魁, 杨军宣, 等. 栀子对心脑血管系统的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 294.

[责任编辑 仝燕]

and preparation technology parameters was optimized by $L_{16}(4^5)$ orthogonal test; With *in vitro* transdermal drug release ratio as index, type and amount of transdermal absorbent was optimized by single factor. **Result:** Optimal matrix formulation was: proportion of adhesives (sodium polyacrylate-CMC-Na 4:3), moisturizing agent (glycerol), crosslinking agent (aluminum trichloride), penetrating agent (azone-propylene 1:1) to dry extract powder were 35:100, 160:100, 2:100 and 30:100, respectively. **Conclusion:** This optimized technology was stable and feasible, and it could provide experimental basis to define preparation technology parameter of Jiangni cataplasma.

[**Key words**] Jiangni cataplasma; orthogonal experiment; preparation technology; percutaneous drug-releasing

化疗药物在杀伤或抑制癌细胞同时,会对人体正常组织及器官造成损害^[1],引发不同程度不良反应,其中恶心呕吐较为最常见(发生率65%~85%),直接影响肿瘤患者的生活质量。随5-HT3受体拮抗剂的发展,急性呕吐的控制得到明显改善,但延迟性呕吐的控制仍不理想^[2]。研究发现中药配伍使用可减轻或改善癌症患者的各种呕吐^[3]。降逆汤是在传统中医理论指导下,临床应用多年的防治化疗后延迟性呕吐的药物,疗效显著,但部分化疗后病人进食困难,因而在一定程度上限制了其应用。为进一步扩大其临床应用,本课题组将新型透皮给药系统与经络腧穴的整体调节治疗法相结合^[4-5],以充分发挥穴位贴敷疗法的优势,研制适合于临床应用的降逆巴布贴。本试验采用正交试验和单因素试验优选降逆巴布贴的基质组成,并确定适合于本品的最佳制剂工艺参数。

1 材料

SSI型高效液相色谱仪(美国科学系统公司), Chromanalysis ODS 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), BP-211D型分析天平(德国 Sartorius), SH3型双显恒温加热磁力搅拌器(北京金北德工贸有限公司), NDJ-1型旋转黏度计(上海森地科学仪器设备有限公司), 改良 FranZ 扩散池(沈阳玻璃仪器厂), 盐酸小檗碱(中国药品生物制品检定所, 供含量测定用, 批号 110736-200526), 聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(国药集团化学试剂有限公司), 甘油(天津市百世化工有限公司), 小鼠[(20 ± 5) g, 本院提供, 动物合格证号 SCXK(鲁)20050015], 乙腈、甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯, 无纺布、防黏层(上海卫生材料厂)。

2 方法和结果

2.1 增稠剂的初选 在预试验基础上,以黏度为考察指标,以聚丙烯酸钠和 CMC-Na 不同质量比(1:4, 2:4, 3:4, 4:4, 4:3, 4:2, 4:1)制成的黏着剂,混合均

匀得供试品,将供试品置于 500 mL 烧杯中,采用旋转黏度仪测得溶液黏度分别为 268, 937, 1 321, 1 506, 1 537, 1 514, 765 mPa·s。说明当聚丙烯酸钠-CMC-Na 为 3:4~4:2时,黏度较大。

2.2 基质处方优选 在预试验基础上,选取聚丙烯酸钠与 CMC-Na(黏着剂)的比例及用量、保湿剂(甘油)用量、交联剂(三氯化铝)用量为考察因素,以黏力、外观均匀性、涂展性、追随性为主要考察指标,按 $L_{16}(4^5)$ 正交表进行试验,采用多指标综合评分法对各试验组巴布剂评分($n=3$)。试验因素水平见表 1,评分标准见表 2。

表 1 降逆巴布贴基质处方优选正交试验因素水平

水平	A 黏着剂与干膏粉比例	B 保湿剂与干膏粉比例	C 交联剂与干膏粉比例	D 聚丙烯酸钠与 CMC-Na 比例
1	55:100	240:100	6:100	3:4
2	45:100	200:100	4:100	4:4
3	35:100	160:100	2:100	4:3
4	25:100	120:100	1:100	4:2

表 2 降逆巴布贴基质处方优选评分标准

指标	分值	评分标准
黏力	0~40	各实验时间/各实验中最长时间 × 40
均匀性	0~20	0分:膏面明显凹陷或有结块 5分:膏面部分凹陷或有少量结块 10分:膏面几乎无凹陷或结块 15分:膏面较平整 20分:膏面平整均匀
涂展性	0~20	0分:无法涂布或明显溢出被衬 5分:涂布困难或部分溢出被衬 15分:涂布较容易或少量溢出被衬 20分:涂布容易且无被衬溢出
追随性	0~20	0分:粘于肘关节,弯曲0~10次脱落 5分:粘于肘关节,弯曲10~20次脱落 15分:粘于肘关节,弯曲20~30次脱落 20分:粘于肘关节,弯曲30次以上不脱落

2.2.1 样品制备 依据正交表中各参数,将甘油,

低速搅拌下加入三氯化铝(用少量水溶解)和干膏粉,混匀,依次加入聚丙烯酸钠,CMC-Na,充分搅拌均匀成黏稠状半固态流体后立即涂布于无纺布上,放于 35 ℃ 烘箱下烘制 1 h,盖上防黏层,冲切,即得。

2.2.2 黏力测定 取 20 cm × 5 cm 巴布剂,除去防黏层,依据《中国药典》2010 年版附录 XII E(贴膏剂黏附力测定法)项下方法二,记录供试品从试验板上脱落的时间。正交试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。

表 3 降逆巴布贴基质处方优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	E	综合评分
1	1	1	1	1	1	65.2
2	1	2	2	2	2	70.3
3	1	3	3	3	3	90.1
4	1	4	4	4	4	80.2
5	2	1	2	3	4	84.3
6	2	2	1	4	3	84.4
7	2	3	4	1	2	90.4
8	2	4	3	2	1	90.3
9	3	1	3	4	2	85.6
10	3	2	4	3	1	90.4
11	3	3	1	2	4	91.9
12	3	4	2	1	3	89.8
13	4	1	4	2	3	85.7
14	4	2	3	1	4	85.0
15	4	3	2	4	1	92.8
16	4	4	1	3	2	93.1
K_1	305.8	320.8	334.6	330.4	338.7	
K_2	349.4	330.1	337.2	338.2	339.4	
K_3	357.7	365.2	351.0	357.9	350.0	
K_4	356.6	353.4	346.7	343.0	341.4	
R	51.90	44.40	16.40	27.50	11.30	

表 4 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	168.351	3	56.117	21.095	<0.05
B	123.210	3	41.070	15.439	<0.05
C	16.810	3	5.603	2.106	>0.05
D	47.266	3	15.755	5.923	>0.05
E(误差)	7.981	3	2.660		

注: $F_{0.05}(3,3) = 9.28, F_{0.01}(3,3) = 29.46$ 。

由表 3,4 可知,各因素对试验结果的影响顺序为 $A > B > D > C$,其中 A,B 因素对试验结果有显著性影响,确定最佳工艺为 $A_3B_3C_3D_3$,即黏着剂(聚丙

烯酸钠与 CMC-Na 混合物)-干膏粉(35:100),保湿剂(甘油)-干膏粉(160:100),交联剂(三氯化铝)-干膏粉(2:100),聚丙烯酸钠-CMC-Na(4:3)。

2.3 体外经皮释药试验

2.3.1 离体皮肤的制备 取小鼠,断颈处死,剪下背部皮肤,剥离皮下脂肪组织及粘液组织,用电动剃须刀剔除绒毛,用水反复洗净,用生理盐水漂洗,剪取约 7 cm² 小块,滤纸吸去表面水分,夹于两盖玻片之间,低温保存备用。

2.3.2 促渗剂种类筛选

2.3.2.1 样品制备 取适量甘油,低速搅拌下加入三氯化铝(用少量水溶解)及不同比例的促渗剂,混匀,依次加入聚丙烯酸钠,CMC-Na,充分搅拌均匀成黏稠状半固态流体,立即涂布于无纺布上,放于 35 ℃ 烘箱下烘制 1 h,盖上防黏层,冲切,分别制备含 10% 氮酮,5% 氮酮,5% 丙二醇和 10% 丙二醇及空白对照的巴布剂。

采用 Fran-z 扩散池装置^[6],给药池面积 2.25 cm²,接受池体积 25 mL。接受池内放转子,注满生理盐水,排尽气泡。取处理好的鼠皮,置于接受池上,使真皮一侧与接受液接触,角质层一侧紧贴巴布剂,扣置给药池,用封口膜固定。打开磁力搅拌器,调节温度 37 ℃,搅拌速度 500 r·min⁻¹,24 h 后取出全部接受液,水浴上蒸干,甲醇-盐酸(100:1)混合溶液定容至 5 mL 量瓶中,微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。

2.3.2.2 盐酸小檗碱含量测定 参考《中国药典》2010 年版黄连项下盐酸小檗碱测定方法,采用 HPLC(《中国药典》2010 年版一部附录 VI D)测定。色谱条件与系统适用性 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动性乙腈-0.05 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液(每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4 g,再以磷酸调节 pH 4.0)(50:50),检测波长 345 nm,进样量 20 μL。

对照品溶液制备 精密称取盐酸小檗碱对照品适量,加甲醇制成 90 mg·L⁻¹的溶液,摇匀,即得。计算透皮释药率,结果见表 5。

由表 5 结果可知,5% 氮酮 + 5% 丙二醇 > 10% 氮酮 > 10% 丙二醇 > 空白,说明氮酮与丙二醇混合使用,具有良好协同作用,优于单一促渗剂,因此选择该混合组分体系作促渗剂。

2.3.3 促渗剂用量筛选 采用离体皮肤,按 2.3.2.1 项下方法制备样品,结合习惯用量 5% ~ 10%,制成含透皮吸收剂不同比例的巴布剂,按

表5 降逆巴布贴的透皮吸收剂筛选

吸收剂	盐酸小檗碱质量/mg		透皮释药率/%
	巴布剂	接受液	
5% 氮酮 + 5% 丙二醇	2.781	0.932	33.5
10% 丙二醇	2.788	0.622	22.3
10% 氮酮	2.791	0.723	25.9
空白	3.06	0.578	18.9

2.3.2.2 项下方法进行透皮释药率的测定与计算。结果见表6。

表6 降逆巴布贴的促渗剂用量考察

氮酮与丙二醇 用量比	盐酸小檗碱含量/mg		透皮释药率/%
	巴布剂	接受液	
3%:3%	2.890	0.717	24.8
3%:4%	2.858	0.760	26.6
3%:5%	2.831	0.793	28.0
4%:3%	2.862	0.790	27.6
4%:4%	2.880	0.847	29.4
4%:5%	2.797	0.859	30.7
5%:3%	2.833	0.861	30.4
5%:4%	2.797	0.912	32.6
5%:5%	2.783	0.941	33.8

结果表明5%氮酮+5%丙二醇为本品最佳促渗剂,为方便生产,将透皮吸收剂的加入量折换成相对提取物干膏粉质量比为氮酮及丙二醇等质量比混合物-干膏粉(30:100)。

2.4 验证试验 按优选的工艺条件制备3批巴布剂样品,测定形状、外观均匀性、涂展性、追随性及裱褙材料背面有无渗出、透皮释药率、每贴中盐酸小檗碱质量等物理常数,结果3批巴布剂膏料均匀,棕褐色,气清香;膏面平整均匀;涂布容易;弯曲30次不脱落;被衬无溢出;透皮释药率分别为32.8%,31.9%,32.2%,盐酸小檗碱质量分别为122.0,131.6,126.2 mg。表明工艺稳定可行。

3 讨论

聚丙烯酸钠作为一种新型无毒高分子材料,因其增黏效果最好,常被作为巴布剂黏着剂的首选材料^[7],结合预试验发现单一采用聚丙烯酸钠的溶液过于柔软,助悬效果不理想,中药提取物长期放置易

产生分层,故在选用聚丙烯酸钠时常加入适量的增稠性调节助悬性,常选用的辅料有卡波姆、CMC-Na等,其中卡波姆对pH要求较高,中药成分复杂,易对卡波姆增稠性产生影响,从而影响成品质量,故对于成分复杂的中药常常采用CMC-Na调节助悬性。

氮酮是近年来应用较为普遍的一种透皮吸收促进剂^[8],其无色无臭,对人体粘膜刺激小,有效浓度低,对亲水亲油性药物均有促进作用,但使用时促吸收作用并不与用量成线性相关^[9-10],其使用质量分数一般为1%~10%。文献报道氮酮对亲水性药物的促渗作用较强,丙二醇对亲脂性药物促渗作用较强^[11],两者合用时,可促进药物通过细胞内途径转运,产生协同作用,故通过体外经皮释药试验优选氮酮与丙二醇的用量。

[参考文献]

- [1] 刘红艳,鲁启洪,邱林,等.恶性肿瘤患者化疗药物外渗的护理[J].国际护理学杂志,2006,25(4):289.
- [2] 李娟,罗绍凯,黎军,等.5-HT₃受体拮抗剂在血液系统恶性肿瘤患者化疗止吐中的应用[J].实用肿瘤学杂志,2003,17(3):224.
- [3] 杜琴,胡兵,沈克平.抗癌中药配伍研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):232.
- [4] 刘起华,文谨,王菲,等.中药穴位给药应用研究概述[J].中国中医药信息杂志,2010,17(2):104.
- [5] 陈冬梅,姚石安.消瘀贴贴脐治疗盆腔瘀血综合征[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):255.
- [6] 刘容飞,谢燕,袁秀荣.风灵凝胶中秋水仙碱的体外透皮特性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(11):22.
- [7] 李勇,何文,常聪,等.水性巴布剂基质配方研究[J].中国药师,2006,9(10):911.
- [8] 陈浩凡,成志毅,王锦贤.促进经皮给药方法的研究进展[J].广东药学,2000,2(2):1.
- [9] 林桂涛,齐红,盛华刚.乳康巴布膏体外透皮吸收研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(3):16.
- [10] 王利胜,赖宝林,吴阳,等.氮酮对跌打活络微乳喷雾剂体外透皮吸收影响的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):26.
- [11] 易军,邵思华.三七巴布剂中透皮吸收促进剂的选择[J].广东药学院学报,2000,16(2):91.

[责任编辑 仝燕]