

不同泽兰提取液的成膜材料筛选

魏刚^{1*}, 许日鑫¹, 何坦², 林华燕¹, 林微微¹, 石添香¹, 欧斯健¹, 刘东辉¹

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中一药业有限公司, 广州 510130)

[摘要] **目的:**考察主要成膜材料在泽兰水提液和乙醇提取液中的成膜性能,为含泽兰的中药喷膜剂成膜材料的选择与应用提供参考。**方法:**根据成膜材料的溶解性,选择聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)等成膜材料,通过显微镜和图像拍摄软件对膜结构拍照分析,考察各成膜材料在泽兰水提液和不同体积分数乙醇提取液中成膜性能。**结果:**PVP-K30,PVP-K90 在泽兰水提液及乙醇提取液中均具有良好的成膜性,且膜的质地细密、光滑、平整。PVA-1788 在泽兰水提液及乙醇提取液中均能成膜,但膜表面凹凸不平、较粗糙,且有少量颗粒分散在膜表面;EC 在泽兰无水乙醇提取液中成膜性能优良,能形成一层厚实、平整、致密的膜,但 EC-6-9,EC-9-11 在泽兰 80% 乙醇提取液中成膜性较差,其膜结构较不明显;MC 在泽兰提取液中成膜性随提取液乙醇体积分数升高而降低。**结论:**成膜材料的选择与泽兰提取液溶媒极性有关,PVP-K30 是含泽兰的中药喷膜剂、膜剂等成膜材料的最优选择。

[关键词] 泽兰; 提取液; 成膜材料; 膜剂; 喷雾剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0019-06

Screening of Film Forming Material for Different Extraction Liquid of *Lycopus lucidus*

WEI Gang^{1*}, XU Ri-xin¹, HE Tan², LIN Hua-yan¹, LIN Wei-wei¹,
SHI Tian-xiang¹, OU Si-jian¹, LIU Dong-hui¹

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;
2. Guangzhou Zhongyi Pharmaceutical Co. Ltd, Guangzhou 510130, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate film-forming property of main film-forming materials in water and ethanol extraction liquid of *Lycopus lucidus*, and to provide a reference for selection and application of film-forming materials from Chinese medicine spray including *L. lucidus*. **Method:** According to solubility of film-forming materials, polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA), ethyl cellulose (EC) and methyl cellulose (MC) were used to investigate property of film-forming materials in different extraction solution of *L. lucidus* by

[收稿日期] 20120611(010)

[基金项目] 国家科技部“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B074);广东省教育部产学研结合项目(2011B090400319);广东高校科技成果转化重大项目(cgzhzd1009)

[通讯作者] * 魏刚,研究员,硕士生导师,从事中药新药研究与指纹图谱分析,Tel:020-39358519,E-mail:weigang021@163.com

[4] 邱建国,张泉龙,尉丽力,等. 工业化提取分离纯化独一味总环烯醚萜苷类成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,13(17):32.

[5] 李茂星,贾正平,胡之德,等. 藏药独一味中总环烯醚萜苷的含量测定[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(2):208.

[6] 解军波,张彦青,吴国娇,等. LC-MS-MS 法测定独一味中木犀草素[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16

(7):64.

[7] 桑育黎,郝延军,陈沉,等. HPLC 测定独一味软胶囊中 8-epideoxyloganic acid 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):107.

[8] 何希瑞,李茂星,樊鹏程,等. HPLC 法测定独一味制剂中山柃苷甲酯[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):50.

[责任编辑 仝燕]

picture analyzing membrane structure with microscope and image capture software. **Result:** PVP-K30 and PVP-K90 had a good film-forming ability with a fine texture, smooth and neat membrane. PVA-1788 would form membrane in water and ethanol extraction liquid of *L. lucidus*, but membrane surface was uneven and rough with a small amount of particles. MC-400 and MC-1500 could form a layer of thick, smooth, dense membrane with excellent film-forming property in different extraction solution of *L. lucidus*, but EC-9-11 and EC-6-9 had poor film-forming properties in 80% ethanol extraction liquid of *L. lucidus*, membrane structure was unobvious, film-forming property of MC decreased with increasing ethanol concentration from extraction liquid of *L. lucidus*. **Conclusion:** Polarity of solvent showed relationship with selecting of film-forming materials, PVP-K30 was optimum film-forming material for Chinese medicine spray and film agent including *L. lucidus*.

[**Key words**] *Lycopus lucidus*; extraction liquid; film-forming material; film agent; spray

泽兰具有活血化瘀^[1]、行水消肿的功效,临床用于月经不调、疮痈肿毒、水肿腹水等症^[2],药理研究表明泽兰具有显著改善血液流变的性质,同时具备抗凝血、抑制血小板聚集、保护修复人微血管内皮细胞等作用^[3]。泽兰中咖啡酸成分具有抗菌、抗炎、止痛等作用^[4],是一些常用外用药物的重要组成部分^[5]。喷膜剂是将药物溶解或分散于成膜材料中,喷洒至患处后能快速成膜的一种剂型。成膜后可使药液尽可能停留在患处,减少与外界接触,避免二次感染,为患者及临床护理人员带来方便^[6]。本研究尝试考察不同成膜材料在泽兰的水提及不同体积分数乙醇提取液中成膜性能,为含泽兰的中药喷膜剂成膜材料的选择与应用提供参考。

1 材料

OLYMPUS CX41 型奥林巴斯显微镜 (Mshot MD20 镜头), Mshot MD20 明美成像拍照软件、AnKe TDL-40B 型离心机 (上海安亭科学仪器厂), T1000 型电子天平 (常熟市双杰测试仪器厂)。

泽兰购自广州致信中药饮片有限公司,经广州中医药大学第一附属医院黄月纯主任中药师鉴定为唇形科植物毛叶地瓜儿苗 *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel 的茎叶。聚乙烯吡咯烷酮-K30 (PVP-K30, 北京鼎过生物技术有限责任公司), 聚乙烯醇-1788 (PVA-1788, 天津大茂化学试剂厂)、聚乙烯吡咯烷酮-K90 (PVP-K90)、甲基纤维素 (MC, 400, 1 500, 4 000 mPa·s)、乙基纤维素 (EC, 6 ~ 9, 9 ~ 11 mpa·s)、butvar B-76 型聚乙烯醇缩丁醛 (PVB)、丙烯酸树脂、阿拉伯胶、海藻酸钠均购自上海晶纯试剂有限公司, 95% 乙醇为食用级, 其余试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 成膜材料溶解性测试

分别称取各种成膜材

料各 6 份, 每份 0.5 g, 依次加入水、20% 乙醇、40% 乙醇、60% 乙醇、80% 乙醇、100% 乙醇溶液各 25 mL, 搅拌均匀, 观察溶解情况及溶液澄明度, 以掌握各类成膜材料的溶解方法及溶解范围 (主要是指乙醇体积分数范围)。结果说明 PVP 系列能快速地溶解在不同体积分数乙醇溶液中, 溶解时间随黏度的增加而有所增加, 且均能较快溶解。PVA 系列随乙醇体积分数增大, 溶解度逐渐下降, 在 ≥80% 乙醇溶液中溶解度较低, 在无水乙醇中几乎不溶。MC 系列在水、20% ~ 40% 乙醇溶液中溶解, 但溶液较浑浊, 而在 60% ~ 80% 乙醇溶液中溶解得到的溶液较清亮, 在无水乙醇中不溶; 不同黏度 MC, 其溶液澄清度亦不同, 其黏度越大澄清度越低。EC 系列只有在 ≥80% 的乙醇溶液中才能溶解。PVB 只在无水乙醇中才能完全溶解。丙烯酸树脂在 60% 乙醇、80% 乙醇、无水乙醇溶液中均能溶解, 在水、20% 乙醇、40% 乙醇中几乎不溶解。阿拉伯胶在水、20% 乙醇、40% 乙醇中能溶解, 但在 ≥60% 的乙醇中几乎不溶解。海藻酸钠在水及不同体积分数的乙醇中溶解情况均较差。

2.2 泽兰成膜材料的选择 根据 2.1 项下成膜材料溶解性试验结果, 选择 PVP, PVA, EC, MC 为成膜材料, 考察其在泽兰水提液及不同体积分数乙醇提取液中溶解情况和初步成膜性能。结果见表 1。

主要从膜表面光滑平整程度和成膜材料与泽兰各提取液的融合程度两方面来综合评价各种成膜材料的成膜性能, 结果见表 2。

2.3 泽兰提取液的制备 称取泽兰饮片 60 g, 加入 8 倍量水回流提取 1 h, 滤过, 离心 (3 000 r·min⁻¹) 10 min, 即得。泽兰 20% 乙醇提取液、40% 乙醇提取液、60% 乙醇提取液、80% 乙醇提取液、无水乙醇提取液采用同法制备。

表1 泽兰不同溶媒提取成膜材料的选择

水	20% 乙醇	40% 乙醇	60% 乙醇	80% 乙醇	无水乙醇
PVP-K30	PVP-K30	PVP-K30	PVP-K30	PVP-K30	PVP-K30
PVP-K90	PVP-K90	PVP-K90	PVP-K90	PVP-K90	PVP-K90
PVA-1788	PVA-1788	PVA-1788	PVA-1788	EC-6-9 EC-9-11	EC-6-9 EC-9-11
MC-400	MC-400	MC-400	MC-400	MC-400	PVB
MC-1500	MC-1500	MC-1500	MC-1500	MC-1500	

表2 成膜材料在泽兰不同提取液中的成膜情况

提取液	水	20% 乙醇	40% 乙醇	60% 乙醇	80% 乙醇	100% 乙醇
成膜材料 PVP-K-30	++	++	++	++	++	+
PVP -K-90	++	++	++	++	++	+
PVA-1788	+	+	+	±	-	-
MC-400	+	+	±	±	±	-
MC-1500	+	+	+	±	±	-
EC-6-9	-	-	-	-	+	++
EC-9-11	-	-	-	-	+	++
PVB	-	-	-	-	-	+

注:“++”表示成膜性能极为优良;“+”表示成膜性较好;“±”表示可以成膜,但膜的质地差;“-”表示不可以成膜。

2.4 供试品的制备 分别称取 PVP,MC,EC 系列,PVA-1788,PVB 各 0.2~1 g,置于 50 mL 试管中,取各泽兰提取液 20 mL,溶解混合均匀,即得各泽兰提取液和成膜材料混合的供试品溶液。

2.5 成膜性分析 取 2.3 和 2.4 项下所制的样品溶液,置于 50 mL 聚丙烯塑料喷雾瓶中,摇匀,喷涂适量在 25.4 mm × 76.2 mm 载玻片上,使其自然挥干,对于一些低体积分数乙醇样品溶液可置 32 ℃ 细菌培养箱中使其挥干。将喷涂有样品溶液且已干燥成膜的载玻片置显微镜下观察,物镜选择 4 ×,目镜选择 10 ×,调整光圈和焦距,采用明美成像拍照软件 Mshot MD20 对各种成膜材料所成的膜的表面形态结构进行拍照。泽兰水提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 1~6。

从图 1~6 可知,在泽兰水提取液中,以 PVP-K30 的成膜性能最好,与空白溶液相比较,其膜结构光滑、均匀、细密,且边缘平整,无颗粒堆积等现象。PVP-K90 和 PVA-1788 在泽兰水提取液中亦能形成一层边缘整齐、厚实的膜,但膜表面较不平整,而 MC-400 与 MC-1500 在泽兰水提取液中所成膜的质地较差。

泽兰 20% 乙醇提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 7~12。

从图 7~12 可知,PVP-K30 和 PVP-K90 在泽兰

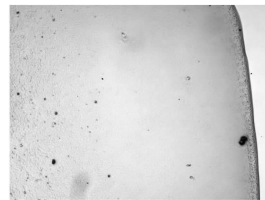


图1 泽兰水提取溶液



图2 泽兰水提取液 + PVP-K30



图3 泽兰水提取液 + PVP-K90

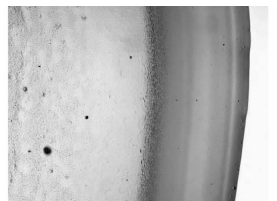


图4 泽兰水提取液 + PVA-1788



图5 泽兰水提取液 + MC-400

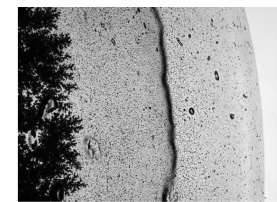


图6 泽兰水提取液 + MC-1500

20% 乙醇提取液中成膜性能都较好,与 20% 乙醇提取液空白样品的边缘相比较,两者均能形成一层质



图 7 泽兰 20% 乙醇提液



图 8 泽兰 20% 醇提液 +
PVP-K30

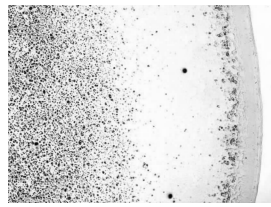


图 13 泽兰 40%
乙醇提取液

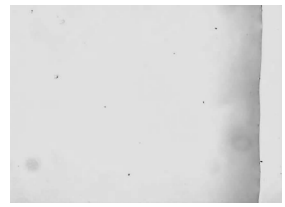


图 14 泽兰 40% 醇提液 +
PVP-K30

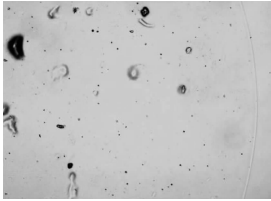


图 9 泽兰 20% 醇提液 +
PVP-K90



图 10 泽兰 20%
醇提液 + PVA-1788

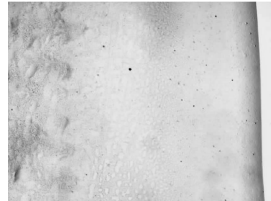


图 15 泽兰 40%
醇提液 + PVP-K90



图 16 泽兰 40%
醇提液 + PVA-1788

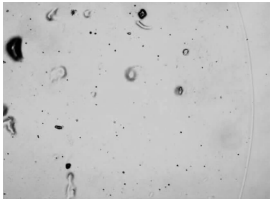


图 11 泽兰 20%
醇提液 + MC-400



图 12 泽兰 20%
醇提液 + MC-1500

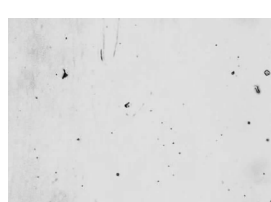


图 17 泽兰 40% 醇提液 +
MC-400



图 18 泽兰 40%
醇提液 + MC-1500

地均匀、细密而又光滑平整的膜,只是 PVP-K90 膜的厚度和光滑度稍不及 PVP-K30。PVA-1788 的膜表面存在一些微小的波浪状凹凸不平的纹理交替排列。MC-400,MC-1500 所成膜的粗糙程度明显增加,不规则纹理较多,在一些较厚实的膜中发现一些黑色物质呈簇状分布于膜表面,疑是不溶物。

泽兰 40% 乙醇提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 13 ~ 18。

由图 13 ~ 18 可知,PVP-K30 在泽兰 40% 乙醇提取液中成膜性能极好,能形成一层质地均匀、细密而又光滑平整的膜。PVP-K90 与泽兰 40% 乙醇提取液的融合性稍差,膜表面有一些团块样物质分散其中,并有一些黏液样物质呈不规则团块状分散在膜中,最终形成一层厚实但凹凸不平的膜。PVA-1788 的成膜性也相对较好,一些粗颗粒状物质均匀镶嵌其中,一些细小颗粒呈丝状分散在膜的表面,在一些厚实的膜表面亦能看到或多或少的波浪状纹理。MC-400,MC-1500 在泽兰 40% 乙醇提取液中的成膜性能一般,其能与提取液一定程度的融合,形成一层质地厚实、较均匀的膜,但在这两者所形成的膜的表面均发现一些类似黏液状物质呈类圆形状分布其中,且随膜厚度的增加,亦能形成一些波浪状纹理。

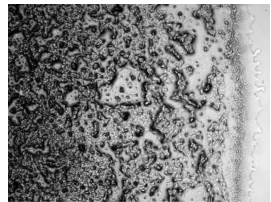


图 19 泽兰 60%
乙醇提取液

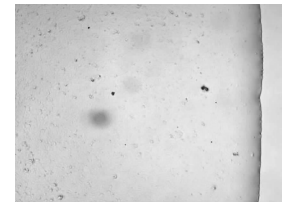


图 20 泽兰 60%
醇提液 + PVP-K30



图 21 泽兰 60%
醇提液 + PVP-K90



图 22 泽兰 60%
醇提液 + PVA-1788

泽兰 60% 乙醇提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 19 ~ 24。

由图 19 ~ 24 可知,PVP-K30, PVP-K90 与泽兰 60% 乙醇提取液能较好的融合,融合产物紧密黏结在一起形成一层表面较为粗糙,但质地均匀的膜。PVA-1788 与泽兰 60% 乙醇提取液能较好的融合,

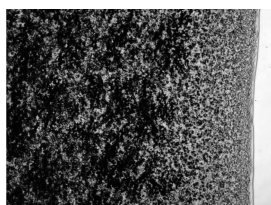


图 23 泽兰 60%
醇提取液 + MC-400

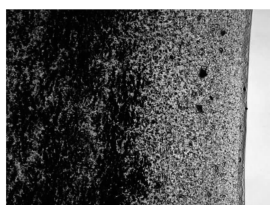


图 24 泽兰 60%
醇提取液 + MC-1500

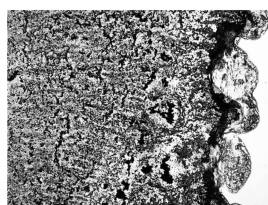


图 29 泽兰 80%
醇提取液 + EC-9-11



图 30 泽兰 80%
醇提取液 + MC-400



图 25 泽兰 80%
乙醇提取液



图 26 泽兰 80%
醇提取液 + PVP-K30

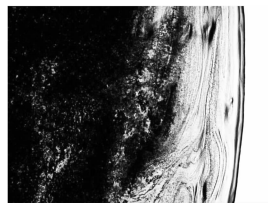


图 31 泽兰 80%
醇提取液 + MC-1500



图 32 泽兰无水乙醇
提取液



图 27 泽兰 80%
醇提取液 + PVP-K90

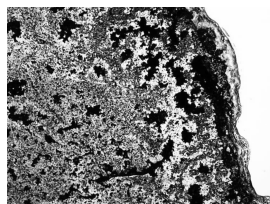


图 28 泽兰 80%
醇提取液 + EC-6-9

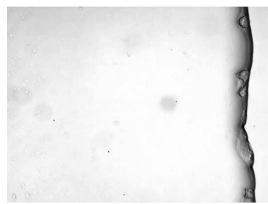


图 33 泽兰无水乙醇
提取液 + PVP-K30



图 34 泽兰无水乙醇
提取液 + PVP-K90

但膜表面较不平整。MC-400, MC-1500 在泽兰 60% 乙醇提取液中的成膜性较差,其能与提取液一定程度的融合,膜表面发现一些融合产物呈团块状或细丝状分散其中,或者与膜相互交联聚合形成表面凹凸不平、分散不均而又颜色较深、质地厚实的膜。

泽兰 80% 乙醇提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 25 ~ 31。

由图 25 ~ 31 可知, PVP-K30, PVP-K90 在泽兰 80% 乙醇提取液中成膜性能较好,其能与提取液中成分充分融合交联,其融合产物相互黏结形成一层表面略带突起但质地均匀的膜,但 PVP-K90 所形成的膜较为粗糙,一些深绿色或浅黄色团块状物质紧密交替分散其中。EC-6-9, EC-9-11 在泽兰 80% 乙醇提取液中的膜结构较不明显,依稀可见一些深黑色的团块状或丝状物质分散其中,但 EC-9-11 的成膜性则又略优于 EC-6-9,并在膜表面形成一些细长的凹凸相间排列的沟壑状纹理。MC-400, MC-1500 在与泽兰 80% 乙醇提取液融合的过程中形成了大量不溶物质,但在边缘处仍能观察到纹理清晰、质地厚实紧密的膜结构。

泽兰无水乙醇提取液及其与成膜材料混合溶液的成膜照片见图 32 ~ 37。

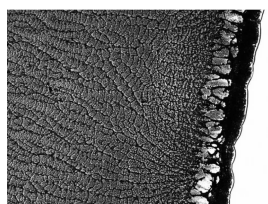


图 35 泽兰无水乙醇
提取液 + EC-6-9

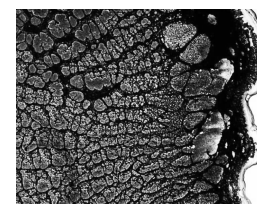


图 36 泽兰无水乙醇
提取液 + EC-9-11

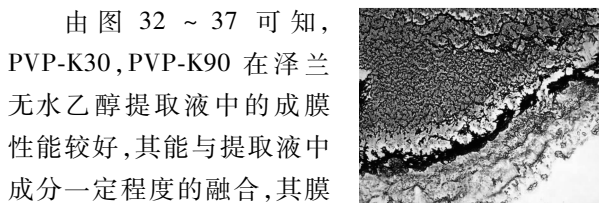


图 37 泽兰无水乙醇
提取液 + PVB

由图 32 ~ 37 可知, PVP-K30, PVP-K90 在泽兰无水乙醇提取液中的成膜性能较好,其能与提取液中成分一定程度的融合,其膜结构较粗糙厚实,但平整度降低。EC-6-9, EC-9-11 成膜材料和提取液融合后形成一层厚实、平整的膜,一些融合产物呈泡状、块状紧密的排列在一起,相互交联后形成网状或长条状纹理,可见一些颗粒状物质分散在网状结构之中。PVB 在泽兰无水乙醇提取液中的成膜性较差,只见一些黑色丝状、条状融合产物分散其中,且在边缘处空隙较大,并未观察到明显的膜结构。

综合以上结果可知,本研究初步明确了各种成膜材料在泽兰不同溶媒提取液中的成膜情况和成膜

特点。PVP-K30 在泽兰水提液及不同体积分数乙醇的提取液中成膜性均极为优良,所成的膜不仅质地均匀,且表面光滑、细腻、平整,PVP-K30 是一种成膜性能优良、应用范围较广的成膜材料,是泽兰喷膜剂以及膜剂成膜材料的首选;PVP-K90 在泽兰的水提液及不同体积分数的乙醇提取液中成膜性能较好,其成膜性能受乙醇体积分数的影响较小。表明 PVP-K30,PVP-K90 在适宜乙醇体积分数中成膜性能更为优良。PVA-1788 成膜性能随着乙醇体积分数的增高呈下降趋势,在 $\geq 60\%$ 乙醇的中药制剂中成膜性较差。MC-400,MC-1500 在泽兰中成膜性则随提取液中乙醇体积分数的升高呈现一定程度下降趋势,其在泽兰 60% 乙醇提取液中成膜性能较差。EC-6-9,EC-9-11 均是醇溶性成膜材料,EC-6-9,EC-9-11 只有在体积分数 $\geq 80\%$ 乙醇的中药提取液中才能溶解成膜。

3 讨论

膜的质地随成膜材料的用量变化而变化,各种成膜材料在一定范围内其膜的细密程度和紧实程度随用量的增大而增大。不同种类的成膜材料,其成膜的优良程度各不相同,应用时可根据其特点相互配合使用,取长补短。亦可加入增塑剂、保湿剂(如甘油、丙二醇等)类的添加剂,进一步完善和优化成膜材料的成膜性能。随着药用高分子材料的发展,成膜材料种类不断增加。本试验所用的成膜材料只是其中一部分,此外还有卡波姆、白及、甲壳素等,可为含泽兰的中药喷膜剂提供更为全面的选择与参考。

泽兰提取液与成膜材料结合制备成喷膜剂,一方面需要考虑成膜材料的本身的溶解性,另一方面要考虑药物与成膜材料的融合性。从成膜材料溶解性预试和成膜性能对比来看,成膜材料溶解性越好,成膜性能越好,即成膜材料的选择与溶媒极性相关,PVP-K30 在水及不同体积分数乙醇溶媒中的成膜性能均良好。从各成膜材料与泽兰不同溶媒提取液的

融合性能来看,PVP-K30 在泽兰水提液及不同体积分数乙醇提取液中成膜性均较好,即加入药物后,其成膜性能极好,能形成一层质地均匀、细密而又光滑平整的膜,因此 PVP-K30 是含泽兰的中药喷膜剂、膜剂等成膜材料的最优选择。

由于中药喷膜剂的研究尚在初始阶段,对喷膜剂的质量评价指标尚未有统一标准。本试验前期考察了喷膜剂能否成膜、成膜时间、黏度、膜表面状态、质地等方面内容,并建立了初步评价标准^[7]。成膜时间以 $< 5 \text{ min}$ 为宜,以 $< 3 \text{ min}$ 为佳;黏度与加入的成膜材料比例有关,黏度多在 $2.46 \sim 34.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$,且差异较大,筛选时以能喷射成雾状为宜;膜表面状态和质地通过显微观察,比较药材成分与成膜材料的融合性及均匀性,选择能与药物形成一层质地均匀、细密而又光滑平整的膜的成膜材料,从而直观地反映喷膜剂的成膜性能。但中药喷膜剂的成膜评价体系仍需进一步完善,本课题组后期将继续考察泽兰的含量测定作为喷膜剂质量控制,为泽兰喷膜剂成膜材料的选择与应用提供参考。

[参考文献]

- [1] 王涛,李超,濮社班,等.泽兰的化学成分研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):83.
- [2] 中国药典.一部[S].2010:212.
- [3] 刘君.泽兰的化学成分及药理研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(1):23.
- [4] 周家驹,谢桂荣,严新建.中药原植物化学成分手册[M].北京:化学工业出版社,2004:1234.
- [5] 魏刚.双柏散临床应用与研究进展一部[J].广州中医药大学学报,1998,15(增刊):60.
- [6] 朱小凤,魏刚,何坦,等.双膜喷雾剂与双膜喷膜剂制备工艺比较[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):4.
- [7] 陈国留.大黄、关黄柏部位精制及双柏散五种部位精制成膜性的研究[D].广州:广州中医药大学,2010.

[责任编辑 全燕]