

复方没食子凝胶膏剂制备工艺优选

刘宣麟¹, 何承辉¹, 邢建国^{1*}, 薛桂蓬¹, 姜雯²

(1. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004; 2. 石河子大学, 新疆 石河子 832000)

[摘要] 目的: 优化复方没食子凝胶膏剂基质处方及制备工艺。方法: 以皮肤追随性、膜残留性、基质均匀性、延展性、黏性、硬度等为多感官指标, 采用综合加权评分法, 通过单因素试验优选基质配方。结果: 最佳制备工艺为药物-90-CMCNa-聚丙烯酸钠 NP700-丙三醇-1,2-丙二醇-EDTA (10.5:1.4:0.6:5:18:5:1)。结论: 按优选工艺制备的复方没食子凝胶膏剂基质载药量大, 黏着性好, 性能较好。

[关键词] 复方没食子凝胶膏剂; 基质配方; 制备工艺; 综合加权评分

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0039-04

Optimization of Preparation Process for Compound Gallnut Gel Ointment

LIU Xuan-lin¹, HE Cheng-hui¹, XING Jian-guo^{1*}, XUE Gui-peng¹, JIANG Wen²

(1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China; 2. Shihezi University, Shihezi 832000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix prescription and preparation technology of compound gallnut gel ointment. **Method:** With skin following, film residue, matrix uniformity, ductility, viscosity, hardness and others as multi-sensory indexes, matrix prescription was optimized by synthetic weighted mark method and single factor test. **Result:** Optimum preparation technology was as follow: drug-PVPK90-CMCNa-PAASN700-glycerol-1, 2-propanediol-EDTA (10.5:1.4:0.6:5:18:5:1). **Conclusion:** Matrix of these prepared compound gallnut gel ointment had great drug loading capacity, good adhesion and better properties.

[Key words] compound gallnut gel ointment; matrix prescription; preparation process; synthetic weighted mark method

复方没食子凝胶膏剂处方来源于新疆名老中医临床经验方, 是由没食子、紫草、天仙子、乳香、枯矾、冰片、花椒、野西瓜 8 味药加工而制成的水凝胶膏剂, 主要用于术后患者的止痛、消炎, 以加快伤口愈合。凝胶膏剂系指提取物、饮片或和化学药物与适宜的亲水性基质混合后, 涂布于背衬材料上制成的贴膏剂^[1]。凝胶膏剂基质处方是凝胶膏剂研究的基础与核心内容^[2], 其中基质中各组分的合理配比是制备性能良好凝胶膏剂的关键^[3]。本文以多感官为指标, 通过单因素试验, 重点考察了药物加入

量、药物与基质加入顺序、黏着剂、骨架材料、保湿剂、交联调节剂等因素对复方没食子凝胶膏剂成型的影响, 以筛选出适宜的复方没食子凝胶膏剂处方。

1 材料

BP211D 型电子天平 (Sartorius), WP-UP-IV-10 型沃特浦实验室专用高端超纯水系统 (四川沃特水处理设备有限公司), 搅拌器、涂布器 (自制), 聚丙烯酸钠 (PAAS NP700)、甘羟铝、交联聚维酮 (PVPP XL10)、聚维酮 (PVPK90, K30) 均购自美国 ISP 公司, 羧甲基纤维素钠 (CMCNa, 赫克里士化工), 丙三醇 (天津市化学试剂厂), 乙二胺四乙酸 (EDTA, 天津市百世化工有限公司), 1,2-丙二醇 (天津市博迪化工有限公司), 无纺布、防黏层 (江门新时代黏胶厂), 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 样品制备

2.1.1 药液一 取天仙子、野西瓜、紫草粗粉共 3

[收稿日期] 20120528(005)

[基金项目] 乌鲁木齐市科学技术计划项目 (H101123001)

[第一作者] 刘宣麟, 硕士, 助理研究员, 从事中药制剂研究, Tel:0991-2318172, E-mail: xjlxlin@163.com

[通讯作者] * 邢建国, 硕士生导师, 研究员, 从事中药制剂研究, Tel:0991-2300682, E-mail: xjguodd@163.com

kg,加 15 倍量 85% 乙醇以 3 mL·min⁻¹ 速度渗漉,收集渗漉液,于 60 ℃ 以下减压回收乙醇成 1.0 g·mL⁻¹ 清膏,即得。

2.1.2 药液二 取没食子最粗粉 1 kg,加 10 倍量水回流提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,高速离心(转速 4 000 r·min⁻¹)30 min,取上清液,减压浓缩至 1.0 g·mL⁻¹ 清膏,即得。

2.1.3 药粉三 乳香、枯矾分别粉碎成细粉,过 100 目筛,混匀,备用。

2.1.4 药液四 取花椒粗粉 1 kg,加 10 倍量水回流提取 6 h,收集挥发油,即得。

2.2 成型评价指标的建立^[4] 取成型凝胶膏剂 5 片,180 ℃ 剥离后,观察残留在聚乙烯薄膜上的凝胶

膏的质量,即观察膜残留性;观察膏体均匀性、细白、无颗粒状胶团;将成型的凝胶膏剂贴于手腕背部,用力甩 10 下不脱落,观察皮肤追随性;其他外观质量评价指标均采用直观评价。按上述评价方法,记录皮肤追随计数,并对其外观质量进行打分,评分方法见表 1。而后进行多指标综合加权评分,评分时将各指标的最大值为参照,将数据进行归一化,依据文献,结合试验过程中观察到各因素对凝胶膏剂的影响程度,给出不同的权重。根据皮肤追随性、膜残留性、基质均匀性、延展性、黏性、硬度对凝胶膏剂质量控制的影响程度,设定其权重为 0.2,0.2,0.2,0.15,0.15,0.1。

表 1 复方没食子凝胶膏剂成型评价指标及评分方法

分数/分	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性
1~3	不均匀	不易涂布	较硬	不黏	1~5	严重残留
4~6	较均匀	较易涂布	较软	较黏	6~7	存在残留
7~8	均匀	易涂布	稍软	很黏	8~9	残留较少
9~10	很均匀	极易涂布	适宜	适宜	9~10	无残留

2.3 药物与基质比例考察 本试验暂定基质比例(PAAS NP700-1,2-丙二醇-丙三醇-EDTA-K90-水 5:5:18:1:2:55),加入不同比例的药物,以综合评分为考察指标,考察适宜药物与基质的比例。结果当药物用量为 21% 时,膏体成型性差;当药物用量为 5.25% 时,综合总分最高。在各项指标均好的条件下,为增大复方没食子凝胶膏剂的载药量,最终选择药物用量为 10.5%。结果见表 2。

2.4 药物与基质加入顺序考察 取处方量 K90 加水溶胀,搅拌使溶解为 A 相;取处方量冰片、花椒油加氮酮,水浴微热使溶解为 B 相。固定其他条件,按表 3 加入顺序进行对比试验。结果显示,药物按

表 2 复方没食子凝胶膏剂中药物与基质比例考察

药物用量/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
5.25	9	7	9	8	10	9	100.56
10.5	9	9	8	7	9	9	97.79
21	3	3	3	5	3	4	40.93

序号 3 方法加入时,综合评分最高。见表 3。

2.5 黏着剂种类考察 固定其他条件,以综合评分为评价指标,考察不同种类黏着剂对凝胶膏剂成型的影响。结果显示,当 K90 与 CMCNa 联合使用时,综合评分最高。见表 4。

表 3 复方没食子凝胶膏剂中药物与基质加入顺序考察

No. 加入顺序	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
1 药液一、PAAS NP700、EDTA 加入丙三醇为 C 相;药粉三、药液二依次加入 A 相,搅匀;1,2-丙二醇加入 B 相;A 相加入 C 相搅匀后加入 B 相	3	3	5	4	3	3	38.89
2 药粉三加入 A 相,搅匀;1,2-丙二醇、药液二、药液一、PAAS NP700、EDTA 加入丙三醇,此为 C 相;A 相加入 C 相搅匀后加入 B 相	6	4	5	4	7	5	61.11
3 药粉三、1,2-丙二醇、NP700、药液二、药液一、EDTA 依次加入丙三醇,为 C 相;A 相加入 C 相搅匀后加入 B 相	9	9	9	8	9	8	100.00

表4 复方没食子凝胶膏剂中黏着剂种类考察

黏着剂种类及用量/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
K90(2%)	8	7	8	9	10	8	93.68
K30(2%)	6	6	6	8	7	7	74.97
CMCNa(2%)	4	3	5	6	6	8	60.54
K90 + CMCNa(1.6% + 0.4%)	9	8	7	9	10	9	98.75
K30 + CMCNa(1.6% + 0.4%)	6	6	6	4	8	7	70.31

2.6 黏着剂比例考察 黏着剂用量直接决定复方没食子凝胶膏剂黏性的大小^[5]。本试验以综合评分为评价指标,考察 K90 与 CMCNa 的不同比例对凝胶膏剂成型的影响。结果 K90-CMCNa 7:3(处方

中质量分数 1.4%,0.6%)时,综合评分最高,且从外观和背渗情况比较,该比例也优于其他比例所制备的复方没食子凝胶膏剂。见表 5。

表5 复方没食子凝胶膏剂中 K-90 与 CMC-Na 比例考察

K90-CMCNa/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
1.8:0.2	7	6	7	7	7	7	79.69
1.6:0.4	8	7	8	8	10	8	95.35
1.4:0.6	8	8	9	9	10	8	100.00
1.2:0.8	6	6	6	5	6	7	70.75

2.7 骨架材料用量考察 骨架材料的用量决定了复方没食子凝胶膏剂的硬度的大小^[6]及延展性的好坏。复方没食子凝胶膏剂采用 PAAS NP700 为骨架材料,PAAS NP700 用量对复方没食子凝胶膏剂的硬度影响较大。本试验以综合评分为评价指标,考察 PAAS NP700 用量对凝胶膏剂成型的影响。结果显示,随 PAAS NP700 用量增大,凝胶膏剂硬度增大,内聚力增大,延展性变差,膜残留量增大;当 PAAS NP700 用量在 5% 时,综合评分最高。结果见表 6。

表6 复方没食子凝胶膏剂中骨架材料用量考察

PAAS NP 700/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
4	7	6	7	7	7	7	80.88
5	8	9	8	8	10	8	100.00
6	6	4	3	5	6	7	64.29

2.8 保湿剂用量考察 本试验采用丙三醇与 1,2-丙二醇所组成的二元体系为保湿剂,以综合评分为评价指标,分别考察丙三醇、1,2-丙二醇的用量。结果显示,当丙三醇用量为 10% 时,膏体硬度大,内聚力大,延展性差,黏附力差;当用量增大时,膏体变软,内聚力、延展性、黏附力均有所改善。当丙三醇在 16% 和 18% 时,综合评分较好。结果见表 7。当 1,2-丙二醇用量增大时,会出现溢膏现象,因此最终

选择 1,2-丙二醇的用量为 5%。结果见表 8。

表7 复方没食子凝胶膏剂中丙三醇用量考察

丙三醇/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
10	4	5	3	3	5	7	51.74
14	7	6	7	7	8	8	80.24
16	8	9	9	8	10	9	97.78
18	9	9	8	8	10	9	98.89

表8 复方没食子凝胶膏剂中 1,2-丙二醇用量考察

1,2-丙二醇/%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
3	6	6	6	7	10	8	80.90
5	9	9	9	8	10	9	100.00
7	9	9	8	8	10	8	96.67

2.9 交联调节剂用量考察 采用 EDTA 作为交联调节剂,以综合评分为评价指标,考察 EDTA 的用量。结果显示,当用量为 0.1% 时,膏体内聚力大、延展性差,无法涂布;当用量增大时,内聚力减小,延展性有很大改善,但随着膏体的变软,会出现溢膏现象。故选择 EDTA 用量为 1.0%。见表 9。

2.10 涂布时间考察 以涂布难易程度、延展性及均匀性的综合评分为评价指标,考察涂布时间 10, 20,30 min。结果显示三者均匀性均好,其中混合 20 min 后较易涂布,但膏体变硬,延展性较好;混合 10

表 9 复方没食子凝胶膏剂中 EDTA 用量考察

EDTA /%	基质均匀性	延展性	硬度	黏性	皮肤追随性	膜残留性	综合评分/%
0.1	3	2	3	7	4	4	41.89
0.2	3	3	3	7	4	4	43.56
0.8	6	6	6	8	6	7	70.89
1.0	9	9	9	9	10	9	100.00
1.2	8	8	8	7	8	7	83.22
2.0	6	8	7	7	8	7	77.67

min 后容易涂布,延展性好;混合 30 min 后较难涂布,延展性较好。故确定涂布时间为 20 min。

2.11 脱气时间考察 由于凝胶膏剂在炼合和药物混合过程中需要不停地搅拌,膏体中会含有大量气泡,本试验选用真空脱气的方法来改善膏体中含有气泡的现象,分别考察脱气时间 10,15,20,30 min。结果显示,脱气时间 10 min 时气泡较多,之后增加时间膏体中的气泡都得到了-定的改善,脱气 15 ~ 30 min 区别不大,为了节约工时,选择脱气时间为 15 min。

3 讨论

本品空白基质研究中,以 PVPP XL10 为填充剂、酒石酸为 pH 调节剂、甘羟铝为交联剂,其中 PVPP XL10 用以支撑骨架材料,防止溢膏现象的发生。酒石酸可调节膏体 pH 及游离 Al^{3+} ,适量的酒石酸可调节膏体的均匀性、延展性等。甘羟铝可为交联组分提供高价金属离子(Al^{3+})与水溶性聚合物(PAAS NP700)形成交联网络结构^[5-10]。由于本品为中药复方制剂,其中没食子水提液中鞣质成分较多,且粉末入药量较大,可起到填充作用,防止溢膏现象。试验过程中发现调整甘羟铝和 EDTA 的用量无法明显改善膏体交联速度过快的问题,可能是由于本品处方中枯矾即 $KAl(SO_4)_2$ 游离大量 Al^{3+} 与 NP700 交联。游离 Al^{3+} 较多,将导致膏体硬度大,黏性差,交联时间快,不易涂布。故成型工艺中去掉 PVPP XL10、酒石酸以及甘羟铝。

在药物与基质的加入顺序考察试验过程中发现以下问题:①冰片为处方中药物,同时具有透皮促进剂作用,但冰片不溶解于水、丙三醇中,目前常用加入方法为少量 95% 乙醇使溶解,加入膏体后使挥发,但乙醇容易引起交联网络断链,影响凝胶膏剂成型。本试验中发现冰片加入氮酮后加入花椒油,可使冰片的溶解速度明显提高;③水提、醇提应加入丙

三醇中,因为当二者无论以怎样的顺序加入水中,均会出现淡黄色絮状沉淀,且制成的膏体颗粒状胶团多且不易用研磨研开。可能因为水提物没食子中含有 60% ~ 70% 鞣质,可与黏着剂相互作用,改变膏体的交联状态。

含水量在很大程度上影响着凝胶膏剂基质的黏着性、赋形性以及透皮释放度^[11],常用的保湿剂有丙三醇、丙二醇、山梨醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇等。本文采用丙三醇与 1,2-丙二醇所组成的二元体系为保湿剂,试验证明保湿效果明显高于单用保湿剂。

优选中药凝胶膏剂的基质配方和比例一直未有明确的平衡值,本试验过程中发现,中药存在许多类似基质辅料的成分,如本文中冰片、花椒油既有增溶作用也有促透作用,处方中没食子提取液所含没食子酸具有抗菌抗病毒作用,同时可影响凝胶膏剂成型过程中的交联速度,而基质中具有类似作用的辅料酒石酸在临床应用时发现会产生不同程度的皮肤过敏反应。在实际研发生产中,如能充分合理的利用药材的性质,将会有效增大中药凝胶膏剂的载药量,降低生产成本,减少基质带来的副作用。

[参考文献]

[1] 中国药典.一部[S].2010;附录9.

[2] 王艳艳,徐希明.中外巴布剂研究现状分析[J].中国药事,2009,23(6):603.

[3] 刘淑芝,郭春燕,金日显.中药巴布剂研究思路与方法[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(5):62.

[4] 闫荟,王苏会,谢予朋,等.消骨增贴基质配方工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):26.

[5] 韩冬,崔黎丽,李国栋.巴布剂透皮给药基质的研究[J].第二军医大学学报,2005,26(5):572.

[6] 郭建文,杨艳平.中药凝胶膏剂成型工艺的研究[J].西北药学杂志,2005,20(3):120.

[7] 刘淑芝,费虹,汤亚池.中药凝胶膏剂制备工艺的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):9.

[8] 徐晖,王绍宁,谷野,等.巴布膏剂研制的一些问题[J].中医外治杂志,2005,14(6):3.

[9] 王芳,宋霄宏,赵斌.透皮吸收促进剂在巴布剂中的应用及研究[J].中国药业,2008,17(13):1.

[10] 刘森.青风藤巴布剂的研究[D].长安:西北大学,2009.

[11] 张燕堂,张颖,李森浩.巴布剂的研究[J].中国实用医药,2008,3(31):178.

[责任编辑 全燕]