

## $\beta$ -细辛醚巴布剂制备工艺优选

刘林, 方永奇\*, 薛中峰, 方若鸣

(广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**[摘要]** 目的: 优选  $\beta$ -细辛醚巴布剂制备工艺。方法: 以光泽性、持黏力、基质残留、皮肤追随性和反复揭贴性为考察指标, 采用正交试验设计法, 优选巴布剂基质配比和  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺。结果: 优选基质最佳处方为卡波姆-压敏胶-聚乙烯醇-羧甲基纤维素钠-明胶-柠檬酸-柠檬酸钠-甘油-丙二醇 0.3:1:0.05:0.35:0.1:0.12:0.18:3.5:3.5。 $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺为搅拌转速  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 炼和温度  $45 \text{ }^\circ\text{C}$ , 炼和时间 15 min,  $\beta$ -细辛醚含量为 8.7%。结论: 优选的  $\beta$ -细辛醚巴布剂持黏力、赋型性、光泽均良好, 载药量大, 无皮肤残留; 该制剂对中风的治疗具有一定的优势和广泛的应用前景。

**[关键词]**  $\beta$ -细辛醚; 巴布剂; 正交试验

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0042-04

## Optimization of Preparation Technology for $\beta$ -Asarone Cataplasm

LIU Lin, FANG Yong-qi\*, XUE Zhong-feng, FANG Ruo-ming

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University  
of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation process of  $\beta$ -asarone cataplasm. **Method:** Orthogonal design test was employed to optimize matrix proportion and molding technology of  $\beta$ -asarone cataplasma with glossiness, adhesiveness, matrix residue, skin following and repeatedly exposing as indexes. **Result:** Optimum matrix proportion of carbomer-pressure sensitive adhesive-polyvinyl alcohol-sodium carboxymethyl cellulose-gelatin-citric acid-sodium citrate-glycerol-propylene glycol was 0.3:1:0.05:0.35:0.1:0.12:0.18:3.5:3.5. Optimized molding technology were that stirring speed was  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , refining temperature was  $45 \text{ }^\circ\text{C}$ , refining time was 15 min, the content of  $\beta$ -asarone was 8.7%. **Conclusion:** Optimized  $\beta$ -asarone cataplasm had a good adhesive power, excipients and glossiness, drug loading was large and no skin left. This preparation had a certain advantages and wide application prospects for treatment of stroke.

**[Key words]**  $\beta$ -asarone; cataplasm; orthogonal test

$\beta$ -细辛醚是石菖蒲的主要成分之一, 在体内吸收迅速, 极易透过血脑屏障进入脑组织<sup>[1]</sup>, 对中枢神经系统有明显的药理作用<sup>[2-5]</sup>, 有很好的药物开发前景。但由于  $\beta$ -细辛醚代谢迅速, 其持续、稳定、可靠的疗效是急需解决的问题之一。本试验人员根据  $\beta$ -细辛醚的脂溶性好、相对分子质量小的性质及透皮给药等特点, 研制了  $\beta$ -细辛醚巴布剂, 可实现

$\beta$ -细辛醚持续、稳定、可靠的疗效, 同时由于巴布剂采用水溶性基质, 不易过敏, 优于其他的贴膏剂。

### 1 仪器与试剂

$\beta$ -细辛醚(广州中医药大学第一附属医院实验中心自制, 纯度为 99.55%), 卡波姆 940(美国信誉), 压敏胶(广州市化学工业研究所), 羧甲基纤维素钠(广州市医药公司), 聚乙烯醇(广州市南方化玻公司), 明胶(天津市福晨化学试剂厂), 丙三醇、丙二醇、柠檬酸、柠檬酸钠(广州市中南化学试剂有限公司), 高岭土(上海试四赫维化工有限公司), 三乙醇胺(天津市富宇精细化工有限公司), PC-620D 型磁力搅拌器(CORNING 公司), FA1204B 型电子天平(上海实验仪器厂)。

**[收稿日期]** 20110816(011)

**[第一作者]** 刘林, 博士, 从事中药药理研究, E-mail: 1985jxzy@163.com

**[通讯作者]** \*方永奇, 硕士, 教授, 从事开窍药的研究, Tel: 020-36591450, E-mail: fangyq2@163.com

## 2 方法与结果

**2.1 基质原料的优化** 巴布剂的基质配方研究是巴布剂研究的关键<sup>[6]</sup>,常用的基质主要有以下几类组成<sup>[7-10]</sup>:凝胶骨架增稠剂、保湿剂、填充剂、交联剂、促渗透剂。其中凝胶骨架常用的有卡波姆、聚丙烯酸钠、压敏胶等;增稠剂常用的有羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、西黄芪胶、聚乙烯醇等;保湿剂常用的有甘油、丙二醇、山梨醇等;填充剂常用的有皂土、氧化锌、高岭土等;交联剂常用的有柠檬酸、氢氧化钙、谷氨酸铝、甘羟铝;促渗透剂常用氮酮。

在预试验基础上,拟定膏体质量为140 g,所含水40 g,高岭土26 g,选用凝胶骨架A(卡波姆940,压敏胶),增稠剂B(羧甲基纤维素钠,聚乙烯醇,明胶),保湿剂C(丙三醇,丙二醇),交联剂D(柠檬酸,柠檬酸钠)作为考察因素,采用4因素3水平制定正交试验设计表(表1)。

**2.2 巴布剂基质的制备** 将水、甘油和丙二醇混合均匀,得组份一;卡波姆940加入适量组份一充分溶

表1  $\beta$ -细辛醚巴布剂基质优选正交试验因素水平

A 卡波姆- 压敏胶	B 聚乙烯醇- 羧甲基纤维素钠- 明胶/g	C 柠檬酸- 柠檬酸钠/g	D 甘油- 丙二醇/g
1.5:5	5 (0.5:3.5:1)	1 (0.2:0.8)	50 (25:25)
3:10	5 (1.2:2.5:1.5)	2 (0.4:1.6)	70 (35:35)
6:20	5 (1.5:1.5:2)	3 (1.2:1.8)	90 (45:45)

胀,用三乙醇胺调pH 8,得组份二,备用;明胶、聚乙烯醇加适量组份一,充分溶胀,加入羧甲基纤维素钠,拌匀,得组份三;高岭土溶于适量组份一,加入压敏胶,混匀,得组份四;组份三、组份四混合均匀,得组份五,备用;组份二和组份五混匀,加入柠檬酸、柠檬酸钠(溶于适量组份一),搅拌均匀,即得巴布膏体,将膏体均匀涂在无纺布上,厚度0.5 mm,室温放置24 h然后盖上保护膜,塑料袋密封备测。

**2.3 巴布剂评价指标与评分方案**<sup>[11]</sup> 以光泽性、持黏力、基质残留、皮肤追随性和反复揭贴性为评价指标,对每组巴布剂进行评分(表2),等级1记为10分,等级2记为5分,等级3记为0分。

表2  $\beta$ -细辛醚巴布剂质量评价

项目	方法	等级1	等级2	等级3
光泽性	观察光泽度,保护膜压痕,气泡	俱佳	一项不佳	>两项不佳
持黏力	裁剪成同样大小,揭去保护膜,贴于垂直不锈钢板上,与钢板平行挂上50 g质量的砝码,读取巴布剂完全脱离钢板的时间	>60 S	30~60 S	<30 S
基质残留	反复揭开、粘贴于手腕背部,重复3次,揭开或粘贴的间隔时间5 min,末次观察有无残留	无残留	少量残留	大量残留
皮肤追随性	贴于手腕背部,用力甩10下	不脱落	以甩的次数为得分	
反复揭贴性	反复揭贴性甩10下	不脱落	脱落之前的次数为得分	

**2.4 巴布剂基质正交试验** 根据因素水平表1,按 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验。按表2进行评分,结果见表3,直观分析可知 $A > B > C > D$ 。对上述结果进行方差分析,同时因D因素项下离差平方和较小,将其列入误差,进行F检验。方差分析见表4,由结果可知A、B因素对巴布剂都具有显著影响,为主要因素。D因离差平方和较小而归入误差项,对巴布剂影响较小。综合考虑各因素,最优处方配比为 $A_2B_1C_3D_2$ 。

**2.5  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺的筛选** 根据2.1基质原料的选择及优化,确定巴布剂基质的配方为卡波姆3 g,压敏胶10 g,聚乙烯醇1 g,羧甲基纤维素钠2.5 g,明胶1.5 g,柠檬酸1.2 g,柠檬酸钠1.8 g,甘油35 g,丙二醇35 g,水40 g,高岭土26 g,制备

工艺为基质制备完成后再加入 $\beta$ -细辛醚,考察 $\beta$ -细辛醚用量、搅拌转速、炼和温度、炼和时间。

采用正交试验法对巴布剂成型工艺进行筛选,以 $\beta$ -细辛醚用量、基质配方、炼和温度、炼和时间为因素,采用4因素3水平,制定因素水平(表5)。

表5  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺正交试验因素水平

A $\beta$ -细辛醚 用量/g	B 炼和温度 /℃	C 炼和时间 /min	D 搅拌转速 /r·min <sup>-1</sup>
7.5	45	15	200
15	50	20	500
30	55	30	800

**2.6  $\beta$ -细辛醚巴布剂制备** 将制得的空白基质,加入 $\beta$ -细辛醚;水浴加热条件下低速搅匀,然后将膏

表 3 巴布剂基质优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	评分
1	1	1	1	1	32
2	1	2	2	2	25
3	1	3	3	3	29
4	2	1	2	3	45
5	2	2	3	1	40
6	2	3	1	2	38
7	3	1	3	2	36
8	3	2	1	3	30
9	3	3	2	1	28
$K_1$	28.667	37.667	33.333	33.333	
$K_2$	41.000	31.667	32.667	33.000	
$K_3$	31.333	31.667	35.000	34.667	
R	12.333	6.000	2.333	1.667	

表 4 巴布剂基质优选方差分析

因素	SS	f	F	P
A	252.667	2	54.139	<0.05
B	72	2	15.427	<0.05
C	8.667	2	1.857	
D(误差)	4.667	2	1	

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ (表 7 同)。

体均匀的涂布在无纺布上,厚度 0.5 mm,室温放置 24 h,然后盖上保护膜。

**2.7  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺的评价指标与评分方案** 以光泽性、持黏力、基质残留、皮肤追随性和反复揭贴性为评价指标,对每组巴布剂进行评分(表 2)。

**2.8  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺正交试验** 根据因素水平表 5,按  $L_9(3^4)$  正交表进行试验。按表 2 进行评分,结果见表 6,直观分析可知  $D > B > A > C$ 。方差分析见表 7,由方差分析结果可知 D 对巴布剂具有显著影响,为主要因素。C 因离差平方和较小而归入误差项,对巴布剂影响较小。由于  $\beta$ -细辛醚是挥发油,不宜温度过高,炼和时间不宜过长,综合考虑各因素,最优处方配比为  $A_2B_1C_1D_2$ 。

**2.9 验证试验** 按优选的巴布剂制备工艺参数制备 3 批样品,每批样品质量为 172 g,参照表 2 进行评分,结果 3 批总分分别为 49,50,49。说明优选出巴布剂制备工艺参数可行,各项指标均符合外用贴敷要求。

**2.10 赋形性试验** 取  $\beta$ -细辛醚巴布剂样品 1 片,置 50  $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 64% 恒温,恒湿箱中 30 min,取出,用夹子将供试品固定在一平整钢板上,钢板与水

表 6  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	评分
1	1	1	1	1	32
2	1	2	2	2	41
3	1	3	3	3	25
4	2	1	2	3	30
5	2	2	3	1	36
6	2	3	1	2	40
7	3	1	3	2	38
8	3	2	1	3	32
9	3	3	2	1	31
$K_1$	32.667	33.333	34.667	33.000	
$K_2$	35.333	36.333	34.000	39.667	
$K_3$	33.667	32.000	33.000	29.000	
R	2.666	4.333	1.667	10.667	

表 7  $\beta$ -细辛醚巴布剂成型工艺正交试验方差分析

因素	SS	f	F	P
A	10.889	2	2.579	
B	29.556	2	7.000	
C(误差)	4.222	2	1.000	
D	174.222	2	41.265	<0.05

平面的倾斜角为 60  $^{\circ}\text{C}$ ,放置 24 h,膏面无流淌现象。

**2.11 刺激性试验** 参照 2010 年版《中国药典》相关要求,进行刺激性实验,用药部位呈正常状态,无皮肤瘙痒、发疹、发红、水泡等不良反应,观察结果均符合相关要求。

**2.12 稳定性试验** 参照 2010 年版《中国药典》相关要求,进行稳定性试验,观察结果均符合药典中相关要求。

### 3 讨论

在制备过程中,需用三乙醇胺调卡波姆 940 的 pH 8~9,再与其他物料混合,最后胶液的 pH 7 左右,这样既是保持药物稳定的最适宜 pH,又适合皮肤给药,避免对皮肤刺激性。需要强调的是,由于广州地区的水显酸性,故可适当提高三乙醇胺的用量。同时还需要注意,卡波姆、聚乙烯醇、明胶需充分溶胀,否则膏体易产生颗粒状物质;明胶、高岭土需先溶于适当的水中,再与其他物料混合,切忌将高岭土直接加入,否则膏体易出现白色团块状。本试验未进行透皮吸收相关实验,在后续研究中,将对  $\beta$ -细辛醚巴布贴释放度、透皮性进行考察。

# 正交试验优化再生丝素的醇沉脱盐工艺

于丽, 王厚伟\*, 徐凌川  
(山东中医药大学药学院, 济南 250014)

**[摘要]** 目的: 优化再生丝素的醇沉脱盐工艺。方法: 用中性盐氯化钙制备再生丝素溶液, 以用醇沉脱盐, 采用正交试验法对主要影响丝素蛋白质醇沉工艺参数的因素(乙醇体积分数、乙醇用量、醇沉时间)进行考察, 优化脱盐工艺。结果: 再生丝素的醇沉脱盐工艺: 醇沉时间 4 h, 乙醇体积分数 100%, 乙醇用量 6 倍于再生丝素液体积, 此时丝素溶液的质量浓度  $0.08 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。醇沉脱盐率可达到 97.34%, 丝素蛋白得率 77.28%。结论: 该方法稳定、可行, 脱盐率高, 可运用于蛋白脱盐工艺中。

**[关键词]** 再生丝素; 正交试验; 醇沉脱盐

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)06-0045-03

## Optimization of Precipitation Desalination Technology for Regenerated Silk Fibrion (RSF) by Orthogonal Test

YU Li, WANG Hou-wei\*, XU Ling-chuan

(College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize precipitation desalination technology for regeneration silk fibroin by orthogonal test. **Method:** Application of neutral calcium chloride prepared regenerated silk fibroin solution, desalination was applied by ethanol precipitation, desalination technology was optimized by orthogonal test with investigating factors (the concentration of ethanol, the amount of ethanol, precipitation time) of affecting

**[收稿日期]** 20110628(012)

**[第一作者]** 于丽, 在读硕士, 从事动物药与中药生物工程研究, Tel: 15969682643, E-mail: shuixian07410@126.com

**[通讯作者]** \* 王厚伟, 副教授, 硕士生导师, Tel: 13791138419

### [参考文献]

- [1] Liu L, Fang Y Q. Analysis of the distribution of  $\beta$ -asarone in rat hippocampus, brainstem, cortex and cerebellum with GC-MS[J]. J Med Plants Res, 2011, 5(9): 1728.
- [2] Zanolì P, Avallone R, Baraldi M. Sedative and hypothermic effects induced by  $\beta$ -asarone, a main component of *Acorus calamus*[J]. Phytother Res, 1998, 12(Supp 1): S114.
- [3] Cho J, Ho Kim Y, Kong J Y, et al. Protection of cultured rat cortical neurons from excitotoxicity by asarone, a major essential oil component in the rhizomes of *Acorus gramineus*[J]. Life Sci, 2002, 71(5): 591.
- [4] 方永奇, 李翎, 吴启端.  $\beta$ -细辛醚对小鼠脑组织基因表达谱的影响[J]. 中药材, 2003, 26(9): 650.
- [5] 方永奇, 方若鸣, 方更利, 等.  $\beta$ -细辛醚对慢性点燃癫痫大鼠脑组织 c-fos 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 534.
- [6] 楼步青. 中药巴布剂研究思路探讨[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(7): 617.
- [7] 万鲲, 高申. 苦参碱巴布剂基质的研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(6): 498.
- [8] 杜建平, 施之琪, 柳俊. 均匀设计法优选痹痛消巴布剂基质配方研究[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 230.
- [9] 李湘玉, 张大军, 王兆华. 清凉巴布剂基质配比的研究[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(6): 378.
- [10] 陈永财, 邵炳忠. 如意金黄散巴布剂制备工艺研究[J]. 中国药师, 2008, 11(12): 1434.
- [11] 刘淑芝, 费虹. 中药巴布剂制备工艺的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 9.

[责任编辑 仝燕]