

生发涂膜剂的制备工艺

查道成^{1*}, 何永超², 赵霞¹

(1. 南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473061; 2. 河南中医学院, 郑州 450008)

[摘要] 目的:采用正交设计法筛选生发涂膜剂的最佳制备工艺,并对其进行质量控制。**方法:**以二苯乙烯苷的含量为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选该处方的提取工艺条件;以聚乙烯醇 124 为成膜材料,成膜时间、膜的质量为评价指标,正交试验优选最佳成型工艺条件。**结果:**生发涂膜剂的最佳提取工艺条件为加 8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h;最佳成型工艺条件为中药提取物 35 mL,聚乙烯醇 124 7 g,甘油 2 mL,羧甲基纤维素钠 0.75 g。**结论:**该涂膜剂制备工艺设计合理,制备工艺简单,质量控制方法可靠。

[关键词] 涂膜剂;正交试验;制备工艺;质量控制

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0038-03

Optimization Technology of Germinal Coating Agent

ZHA Dao-cheng^{1*}, HE Yong-chao², ZHAO Xia¹

(Nanyang Medical College, Nanyang 473061, China; 2 Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To select optimum preparation technology and of germinal coating agent and to evaluated its quality control. **Method:** Optimum extraction technology was optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal design experiment with the content of stilbene glucoside as index; with PVA 124_s film forming mateial and film-forming time and film quality as indexes, optimized optimum molding technology by orthogonal design test. **Result:** optimum extraction conditons of germinal coating agent was: refluxing extracted 2 times with 8 times the amount of 70% ethanol for 1.5 h each time; optimum molding process conditions was: extract of traditional Chinese medicine 35 mL, PVA124 7 g, glycerine 2 mL, sodium carboxymethyl cellulose 0.75 g. **Conclusion:** Preparation technology of this coating agent was reasonable, simple, and quality control method was reliable.

[Key words] coating agent; orthogonal test; preparation process; quality control

生发涂膜剂由制何首乌、熟地黄、当归等 10 味中药组成,具有补肝益肾、养血生发的功效,用于治疗毛发松动、稀疏脱落或全部脱落、斑秃、全秃、普秃等症。涂膜剂是近年来发展起来的新一代新剂型,将其涂抹于患处可形成一层均匀的薄膜,缓慢释放药物而达到治疗作用^[1-2]。本实验采用正交试验筛选生发涂膜剂的制备工艺,以保证临床用药质量。

1 材料

氮酮(天津天泰精细化学品有限公司),聚乙烯醇 124(上海化学试剂站进口分装),乙腈为色谱纯,

二苯乙烯苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110844-200505),羧甲基纤维素钠(天津市恒兴化学试剂制造有限公司)。DIONEX-P680 型高效液相色谱仪(美国戴安公司),Diamondsil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),梅特勒 AB135-S 型分析天平(上海耀华检测仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 提取工艺优选 以乙醇体积分数(A)、料液比(B)、提取时间(C)和提取次数(D)为考察因素,各取 3 个水平,以二苯乙烯苷的含量为考察指标,按 $L_9(3^4)$ 正交设计安排试验方案。因素水平见表 1,结果见表 2,3。

[收稿日期] 20110930(002)

[通讯作者] * 查道成,副教授,从事中药制剂研究, Tel: 13937709321, E-mail: nyyzdc@yeah.net

表 1 生发涂膜剂提取工艺正交试验因素水平				
水平	A 乙醇体积 分数/%	B 料液比	C 提取 时间/h	D 提取 次数/次
1	50	6	1	1(1 h)
2	70	8	1.5	2(2,1.5 h)
3	90	10	2	3(2,1.5,1 h)

表 2 生发涂膜剂提取工艺正交试验安排					
No.	A	B	C	D	二苯乙烯苷 质量分数 /mg·g ⁻¹
1	1	1	1	1	9.23
2	1	2	2	2	10.43
3	1	3	3	3	10.12
4	2	1	2	3	11.21
5	2	2	3	1	11.63
6	2	3	1	2	10.87
7	3	1	3	2	9.23
8	3	2	1	3	8.78
9	3	3	2	1	9.12
I	9.93	9.89	9.63	9.99	
II	11.24	10.28	10.25	10.18	
III	9.04	10.04	10.33	10.04	
R	2.20	0.39	0.70	0.18	

表 3 提取工艺方差分析					
变异来源	SS	f	MS	F	P
A	7.31	2	3.65	132.64	<0.01
B	0.23	2	0.12	4.23	
C	0.89	2	0.44	16.12	
D(误差)	0.06	2	0.03		

注： $F_{0.05}(2,2)=19$ ， $F_{0.01}(2,2)=99$ (表 5,6 同)

由表 2,3 可以看出,各因素对提取工艺的影响依次为 $A>C>B>D$;以 D 因素为误差项进行方差分析因素 A 对提取工艺有显著影响,因素 B,C 无显著影响;生发涂膜剂的最佳提取工艺条件为 $A_2B_2C_3D_2$,即 8 倍量 70% 乙醇提取 2 次,每次 1.5 h。

2.2 成型工艺的筛选 通过预实验,中药提取物 35 mL 为固定因素,以聚乙烯醇 124(A)、甘油(B)、羧甲基纤维素(C)3 个成膜材料为考察因素,各取 3 个水平,称取聚乙烯醇和羧甲基纤维素钠充分溶胀后,加热溶解完全,加入中药提取物,搅拌均匀,加入甘油和透皮渗透剂水溶性氮酮充分搅拌均匀,加蒸

馏水稀释至 100 mL,即得涂抹剂。以成膜时间、膜剂外观为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验(表 4),优选最佳成型工艺条件,涂膜剂外观指标采主要考察 5 个方面,具体评分为黏稠度(2 分)、成膜性(2 分)、均匀性(2 分)、可揭布性(2 分)、膜韧性(2 分),指标分数越高,外观越佳,结果见表 5~7。

表 4 生发涂膜剂成型工艺正交实验因素水平			
水平	A 聚乙烯醇 124/g	B 甘油 /mL	C 羧甲基 纤维素/g
1	5	2	0.25
2	7	4	0.50
3	9	6	0.75

表 5 生发涂膜剂成型工艺正交表试验安排						
No.	A	B	C	D	成膜时 间/min	外观 /分
1	1	1	1	1	13	7.0
2	1	2	2	2	12	7.5
3	1	3	3	3	10	8.5
4	2	1	2	3	5	9.0
5	2	2	3	1	4	9.5
6	2	3	1	2	6	10.0
7	3	1	3	2	7	8.5
8	3	2	1	3	8	8.0
9	3	3	2	1	9	8.5
成膜时间	K_1	11.7	8.3	9.0	8.7	
	K_2	5.0	8	8.7	8.3	
	K_3	8.0	8.3	7.0	7.7	
	R	6.7	0.3	2.0	1.0	
外观质量	K_1	7.7	8.2	8.3	8.3	
	K_2	9.5	8.3	8.3	8.7	
	K_3	8.3	9.0	8.8	8.5	
	R	1.8	0.8	0.5	0.4	

表 6 成膜时间方差分析					
变异来源	SS	f	MS	F	P
A	66.889	2	33.444	42.99	<0.05
B	0.222	2	0.111	0.14	>0.05
C	6.889	2	3.444	4.43	>0.05
D(误差)	1.556	2	0.778	1.00	

表 7 外观方差分析					
变异来源	SS	f	MS	F	P
A	5.167	2	2.583	30.94	<0.05
B	1.167	2	0.583	6.99	>0.05
C	0.500	2	0.250	2.99	>0.05
D(误差)	0.167	2	0.083		

从直观分析结果可以看出,影响成膜时间外观质量因素分别为 $A > C > B$ 和 $A > B > C$,成膜时间越短,外观质量得分越高,质量越佳。从表 5 ~ 7 可以看出,成膜时间和外观质量因素 A 均影响显著,因素 B 和 C 影响不显著。综合考虑确定生发涂抹剂的最佳处方为 $A_2B_1C_3$,即中药提取物 35 mL,聚乙烯醇 1 247 g,甘油 2 mL,羧甲基纤维素钠 0.75 g。

2.3 涂膜剂含量测定 制何首乌为生发涂抹剂处方中的君药,为其中有效成分之一,故以此指标进行涂膜剂的定量分析。

色谱条件 Diamonsil C_{18} 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm,5 μ m),流动相乙腈-水 (25:75),检测波长 320 nm,流速 1.0 mL $\cdot$ min⁻¹,柱温 30 $^{\circ}$ C,进样量 10 μ L。

标准曲线绘制 精密量取二苯乙烯苷对照品适量,加稀乙醇制成每 1 mL 含 0.2 mg 即得对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 2,6,10,14,18,20 μ L 注入高效液相色谱仪中。以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,得到回归方程 $Y = 4\,537.5 X + 34.510 (r = 0.999\,7)$,线性范围 0.4 ~ 4 μ g。

样品溶液的制备 精密称取生发涂膜剂 2.0 g,置于具塞的锥形瓶中,精密加入 30 mL 甲醇,精密称量,超声 30 min,取出放凉,精密称量,补足减失的质量,滤过,水浴挥去溶剂,甲醇定容至 5 mL,用 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,备用。

精密密度试验 精密吸取样品供试液 10 μ L,连续进样 6 次,峰面积 RSD 1.32%。

稳定性试验 精密吸取样品供试液,每隔 60 min 进样 10 μ L,连续 8 h。结果 8 h 内峰面积积分值基本稳定,峰面积 RSD 1.42%。

重复性试验 精密称取同一批样品 6 份,按样品供试液的制备方法平行操作,取 10 μ L 进样,记录色谱图,峰面积 RSD 1.48%。

加样回收率试验 按高、中、低 3 个质量浓度分别进样 10 μ L,平均回收率为 101.5%,RSD 1.7%。

样品测定 按上述方法测定涂膜剂样品 5 批,结果二苯乙烯平均质量分数为 1.80 mg $\cdot$ g⁻¹,RSD 2.3%,表明制备工艺稳定,重复性好。

3 讨论

聚乙烯醇 124 是常用的成膜材料,其制成的涂膜剂,成膜性、膜强度、附着性、韧性均较好。羧甲基纤维素钠水溶液为胶状溶液,与聚乙烯醇 124 能够增强膜剂的黏稠度,成膜性。甘油为常用的增塑剂,加入甘油能够使膜剂柔软。该处方中加入成膜材料聚乙烯醇 124 和羧甲基纤维维钠,增塑剂甘油,能够制的成膜性良好,膜强度适宜,黏附性和韧性较好的涂膜剂。处方中的聚乙烯醇 124 为 70 g $\cdot$ L⁻¹,与文献报道的 50 ~ 100 g $\cdot$ L⁻¹相符合^[3]。处方中聚乙烯醇 124 和羧甲基纤维素钠的用量要适宜,过多会造成膜的硬度变大,成膜性差,过少硬度降低,成膜性差。

[参考文献]

[1] 刘珍,李富贤,贾小明,等.舒涂膜剂制备工艺研究[J].中药材,2010,33(4):632.
[2] 中国药典,一部[S].2010:附录 15.
[3] 潘晓娟,沈立,戴念,等.几种水溶液型涂膜剂成膜材料的性质研究及筛选[J].中国医院药学杂志,2009,29(12):973.

[责任编辑 仝燕]