

复方疮疡涂膜剂的制备工艺优选

蔡佳良, 郭念欣, 李颖春, 姬生国*
(广东药学院中药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的:优化复方疮疡涂膜剂的提取方法和制备工艺。方法:以绿原酸含量为指标,以加水倍数、煎煮时间、醇沉浓度为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法。制备工艺以成膜性和成膜外观为指标,单因素优选成膜基质和辅料。结果:经方差分析,从而筛选出最优工艺为 $A_3B_3C_1$ 。最优制备工艺为 PVA17-88 11 g,加入 PEG-400 2 mL,浓缩药液 42 mL,搅拌,浸泡 1 h,水浴加热溶解,加入 95% 乙醇 42 mL,甘油 2 mL,氮酮 1 mL,尼泊金乙酯适量,搅匀。结论:该工艺的稳定性良好,绿原酸含量高,成膜性能、外观以及成膜时间均较理想,可以作为该制剂的最优提取工艺。

[关键词] 涂膜剂; 提取工艺; 制备工艺; 金银花; 疮疡

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0029-04

Optimization of Preparation Technology for Compound Abscess Plaster

CAI Jia-liang, GUO Nian-xin, LI Ying-chun, JI Sheng-guo*
(School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction and preparation technology for compound abscess plaster. **Method:** Extraction technology has chosen the content of chlorogenic acid as index, multiple of added water, boiling time, concentration of alcohol precipitation were as test factors by $L_9(3^4)$ orthogonal test. Samples were determined by HPLC. Preparation technology has chosen film-forming and film appearance as index, and taken One-factor test to find out optimum film-coating agent and accessories. **Result:** Optimum extraction technology was $A_3B_3C_1$. Optimal preparation technology was PVA-178 811 g, PEG-4 002 mL, concentrated liquid 42 mL, stired, soaked 1 h, dissolved in hot water, then added 42 mL 95% ethanol, 2 mL glycerol, 1 mL azone, amount of ethylparaben, stired well. **Conclusion:** This technology was stable with high content of chlorogenic acid. It was compatible in film-forming, appearance and film forming time. This technology could be chosen as optimum extraction technology.

[Key words] film coating agent; extraction technology; preparation technology; *Lonicera japonica*; abscess

复方疮疡涂膜剂来自于名老中医的经验方,系由金银花^[1]、当归、黄柏、大黄、五倍子等 7 味中药经提取加工制作而成,具有清热解毒、敛疮止血、抗菌消炎等功效,主要用于治疗各种溃疡、外伤出血等症,其突出的效果就是治疗后不留疤痕,疗效显著。涂膜剂是近几年发展起来的一类外用皮肤给药剂型,使用时涂布于皮肤,形成一层薄膜,并按照零级动力学释放药物以及保护皮肤伤口,使用安全,方便。

[收稿日期] 20110922(003)
[第一作者] 蔡佳良,硕士研究生
[通讯作者] * 姬生国,教授,博士,从事中药资源、中药质量标准及中药新药研究, Tel: 020-39352327, E-mail: shengguo_ji@yahoo. cn

便。本实验将提取的药液浓缩后与成膜剂混合,加入辅料,制备成新型的涂膜剂,目的是提高携带、用药的方便性和安全性。金银花为该制剂处方中君药,其主要有效成分为绿原酸,本实验采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法,以绿原酸含量为指标,对水倍数、煎煮时间、醇沉浓度 3 因素,进行优化试验,筛选出最佳提取工艺,并以成膜性、成膜外观以及成膜时间为指标,单因素优选出成膜基质和辅料,最终确定最佳的制备工艺。

1 仪器与试药

LC-2010AHT 型岛津高效液相色谱仪(日本岛津公司),1/10 万分析天平(日本岛津公司)。

药材购于广州市药材公司,经鉴定符合药典标准。聚乙烯醇(PVA)-124(广东汕头市西陇化工厂,

• 29 •

批号 20080604), PVA-1788 (阿拉丁试剂有限公司), PVA-1750 (天津市百世化工有限公司), 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、聚乙二醇 (PEG)-400、PEG-6000 均购于天津市科密欧化学试剂开发中心。绿原酸对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110753-200413), 乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 绿原酸含量的测定

2.1.1 色谱条件 Welch Materials XB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.2% 磷酸溶液 (12:88), 检测波长 327 nm, 柱温 25 ℃, 流速 1 mL·min⁻¹, 进样量 20 μL。理论塔板数按绿原酸计算不低于 1 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品 6.64 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释到刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液。精密吸取贮备液 1 mL, 加 50% 甲醇定容至 10 mL, 摇匀, 制成每 1 mL 含绿原酸 0.0664 mg 的对照品溶液, 10 ℃ 以下保存备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取按照正交试验制得的供试品溶液 1.5 mL, 用 50% 甲醇稀释到 25 mL, 用微孔滤膜滤过, 即得。

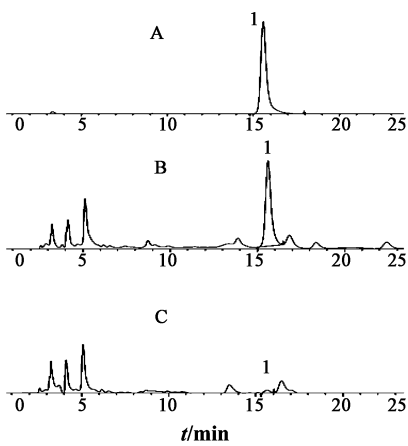
2.1.4 阴性对照溶液的制备 按处方量称取除去君药金银花以外的 6 味药材, 按照最佳制备工艺制备阴性对照品溶液。

2.1.5 样品含量测定 精密吸取供试品样品溶液 20 μL (n = 5), 按 2.1.1 项下方法分别进样测定, 计算样品中绿原酸的含量, RSD 分别为 2.79%, 2.39%, 1.48%, 0.98%, 0.17%, 0.75%, 2.08%, 0.86%, 2.26%。样品、阴性对照品及标准品 HPLC 色谱图见图 1。

2.1.6 线性关系考察 精密吸取 2.1.2 项下对照品贮备液 2, 1, 1, 2, 1, 1 mL, 各用 50% 甲醇溶液定容到 5, 5, 10, 25, 25, 50 mL 棕色量瓶, 摇匀, 用微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按照 2.1.1 项下的方法进样测定。以溶液绿原酸质量浓度 (Y) 为横坐标, 峰面积 (X) 为纵坐标, 得回归方程 $Y = 4.0 \times 10^7 X + 3.4 \times 10^5$ (r = 0.999 9)。结果表明, 绿原酸在 13.3 ~ 664 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.1.7 精密度试验 精密吸取绿原酸对照品溶液 20 μL, 按照 2.1.1 项下的方法, 重复进样测定 6 次。绿原酸峰面积 RSD 2.39%, 说明仪器精密度良好。

2.1.8 稳定性试验 精密吸取 2.1.3 项下的供试



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照品; 1. 绿原酸
图 1 复方疮疡涂膜剂 HPLC

品溶液 20 μL, 按照 2.1.1 项下的方法, 在 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 各进样测定。绿原酸峰面积 RSD 2.60%, 说明样品在 24 h 内稳定。

2.1.9 重复性试验 称取处方量药材各 5 份, 按最优工艺提取样品溶液。精密吸取提取的样品溶液 1.5 mL, 用 50% 甲醇稀释到 25 mL, 用微孔滤膜滤过, 取续滤液, 进样测定。5 份样品绿原酸峰面积 RSD 4.99%, 说明该方法重复性好。

2.2 提取工艺正交优选 经过预试验筛选, 选择加水倍数、煎煮时间、醇沉乙醇体积分数作为考察因素, 下各设 3 个水平, 以绿原酸含量作为考察指标, 选择 L₉ (3⁴) 表进行正交试验。因素水平见表 1。按照 2.1.3 项下供试品溶液的制备方法制备并进样测定, 进行直观分析与方差分析。见表 2, 3。

表 1 复方疮疡方提取工艺因素水平

水平	A 加水量 /倍	B 煎煮时间 /min	C 醇沉体积分数 /%
1	7, 5	30, 20	60
2	8, 6	40, 30	70
3	9, 7	50, 40	80

由表 2, 3 可以, 各因素对绿原酸含量的影响大小顺序为 A > B > C。最佳工艺为 A₃B₃C₁, 即加水煎煮 2 次, 分别加 9, 7 倍水, 提取时间分别为 50, 40 min, 60% 乙醇沉淀。

2.3 制备工艺研究 通过预试验筛选, 确定以 PVA 为成膜基质^[2-4], 制剂含醇量为 40%, 加入甘油 2%^[5], 氮酮 1%^[6-7]。

2.3.1 PVA 型号对成膜性的影响 分别考察 PVA-1750 ± 50, PVA-1788, PVA-124 3 种型号的成膜性, 结果发现采用 PVA-1788 作为基质者常温下流动性

表 2 复方疮疡方提取工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	绿原酸 /mg·L ⁻¹
1	1	1	1	1	0.723
2	1	2	2	2	0.668
3	1	3	3	3	0.745
4	2	1	2	3	0.731
5	2	2	3	1	0.859
6	2	3	1	2	0.941
7	3	1	3	2	0.936
8	3	2	1	3	1.110
9	3	3	2	1	1.057
K ₁	0.712	0.797	0.925	0.880	
K ₂	0.843	0.879	0.819	0.848	
K ₃	1.034	0.914	0.847	0.863	
R	0.322	0.118	0.106	0.032	

表 3 绿原酸方差分析

方差来源	f	SS	MS	F	P
A	2	0.158	0.079	104.812	<0.01
B	2	0.022	0.011	14.523	
C	2	0.018	0.009	11.974	
误差	2	0.002	0.001		

注： $F_{0.05}(2,2)=19$ ， $F_{0.01}(2,2)=99$ 。

表 4 不同 PVA 比例下成膜时间对比

PVA 质量 浓度/%	成膜时间/min					性状特征		
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	平均	
7	48	51	51	52	54	57	52.2	药液太稀,流动性大,膜容易脱落
9	48	46	47	47	53	55	49.3	药液较稀,流动性较大,膜较易脱落
11	29	32	44	41	48	50	40.7	较黏稠,流动性大,膜较稳定,紧贴皮肤
13	29	29	34	35	36	37	33.3	较黏稠,流动性良好,膜稳定,紧贴皮肤
15	25	29	27	30	31	32	29.0	药液过于黏稠,难涂膜

表 5 辅料对成膜性的影响

辅料	加入量	流动性	外观
空白	0	流动性好	棕色透明
CMC-Na	2 g	太黏稠,流动性极差	棕色泛白,不透明
PEG-6000	2 g	太黏稠,流动性极差	棕色泛白,不透明
PEG-400	2 mL	流动性较好	棕色透明

2.4 验证性试验

2.4.1 最优提取工艺的验证 为进一步考察所优选提取工艺条件的可靠性及稳定性,按本处方处方量分别称取药材 3 份,按 A₃B₃C₁最优提取工艺进行

良好,延展性好,表面光滑且具皮肤纹理,不易脱落,PVA1750±50 和 PVA-124 形成的膜比较光滑,延展性差,且膜边缘易翘起,较易脱落,因此确定成膜基质型号为 PVA-1788。

2.3.2 PVA 质量浓度对成膜性的影响 称取 PVA-1788 各 7,9,11,13,15 g,置 100 mL 锥形瓶中,分别加入浓缩药液 48,46,44,42,40 mL,搅拌,浸泡 1 h,水浴加热溶解,加入 95% 乙醇 42 mL,甘油 2 mL,氮酮 1 mL,搅拌均匀,即得。

取涂膜剂 1 mL,涂布于面积为 4 cm²的玻璃板上,膜厚度为 0.25 mm(不计损耗),在室温下(25.5℃)观察,记录成膜时间。见表 4。

可知,PVA 质量浓度为 11% 和 13% 的制剂在外观和成膜时间上较为理想。

2.3.3 辅料对成膜性的影响 部分研究者在涂膜剂中加入羧甲基纤维素钠 CMC-Na^[8-9]、壳聚糖^[10] PEG^[11]等辅料,以改善其流动性。本试验对比加入 CMC-Na,PEG-6000,PEG-400,以涂膜剂的流动性和外观为指标。见表 5。

综合各个因素,确定复方疮疡涂膜剂的最佳制剂工艺为 PVA17-88 11 g,加入 PEG-400 2 mL,浓缩药液 42 mL,搅拌,浸泡 1 h,水浴加热溶解,加入 95% 乙醇 42 mL,甘油 2 mL,氮酮 1 mL,尼泊金乙酯适量,搅匀,即得。

验证试验,提取方法同前。结果绿原酸质量浓度 1 091.02,1 058.14,1 072.92 mg·L⁻¹,说明该最佳提取工艺条件合理,稳定性良好。

2.4.2 最优制备工艺的验证 按最优制备工艺同时制备 3 批涂膜剂,结果在流动性和外观上同最优制备工艺。说明该最佳制备工艺稳定、可行。

3 讨论

柱温对绿原酸的保留时间影响较大,本实验色谱条件除了调整适合的流动相比比例,同时还需配合适合的温度才能使绿原酸色谱峰达到较好的分离

正交试验法优选舒经软胶囊提取工艺

于晓^{1,2},张芳¹,吴海峰²,张永清^{1*},郑雪²

(1. 山东中医药大学, 济南 250335; 2. 山东医药技师学院, 山东 泰安 271016)

[摘要] 目的:正交试验法优选舒经软胶囊的提取工艺。方法:采用 $L_9(3^4)$ 正交试验,以挥发油的提取量为指标,优选挥发油提取工艺参数;采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验,以芍药苷的总量及出膏率为指标,优选最佳醇提取工艺参数。结果:挥发油的最佳提取工艺为采用药材粗粉,加 16 倍量水提取 5 h;醇提取的最佳工艺为每次加入 10 倍量 70% 的乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h。结论:工艺参数合理,质量稳定,为舒经软胶囊的提取工艺的参数确定提供了实验依据。

[关键词] 舒经软胶囊;正交试验;提取工艺;挥发油;芍药苷

[中图分类号] R283. 6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0032-03

舒经软胶囊处方是在古代名方艾附丸(《澹寮才》)的基础上,结合多年的临床应用经验加减而成,由香附、赤芍、艾叶、当归等中药组成,具有行气解郁,调经止痛的功效,用于气滞血瘀所致的痛经。根

据处方中药物有效成分的理化性质^[1-3] 和药理作用,采用水蒸气蒸馏法提取香附、艾叶、当归中的挥发油,提油后的药渣连同赤芍等药味进行乙醇回流提取。以挥发油提取量、芍药苷总量及出膏率为评价指标,采用正交试验法优选提取工艺。

1 仪器与试剂

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦),BP-211D 型分析天平(德国 Sartorius),101-1A 型电热鼓风干燥箱(南通沪通制药机械设备厂)。

药材均购自济南漱玉平民大药房,经山东中医药大学张永清教授鉴定均符合 2010 年版《中国药典》一部要求,芍药苷对照品(中国药品生物制品检

[收稿日期] 20110329(002)
[基金项目] 泰安市大学生科技创新行动计划(2010D2079)
[第一作者] 于晓,在读硕士,助教,从事中药制剂及新剂型研究, Tel:0538-8941728, E-mail:yxant @ 163. com
[通讯作者] * 张永清,教授,博士生导师,从事中药资源及其质量控制研究, Tel: 0531-89628085, E-mail:zyq622003@ 126. com

度。本实验最佳温度为 25 ℃。

据文献[12]报道,乌梅药材中含有少量的绿原酸,阴性对照溶液中所出现绿原酸的色谱峰,初步确定为乌梅所含绿原酸。

本实验通过正交试验确定了最优提取工艺,稳定性、重现性良好,可以作为复方疮疡涂膜剂的最优提取工艺。制备工艺考察了不同型号和不同浓度 PVA,以及不同辅料对成膜性质、外观和成膜时间的影响,最终确定了制剂的最佳工艺。

[参考文献]

[1] 何显忠,兰荣德. 金银花的药理作用与临床应用[J]. 时珍国医国药,2004,15(12):865.

[2] 阮毅铭. 乌梅的化学成份及药理作用概述[J]. 中国医药导刊,2008,10(5):793.

[3] 崔园园,冯超阳,张琳琳,等. 用于生物材料的聚乙烯醇的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志,2009,32(5):302.

[4] 吕慧英,刘建芳,侯艳宁. 涂膜剂中成膜材料的研究和应用进展[J]. 华北国防医药,2009,21(3):30.

[5] 邱小玲,林缓,阙慧卿. 涂膜剂的研究概述[J]. 海峡药学,2009,21(8):16.

[6] 潘晓鹃,沈立,周玲. 增塑剂对几种涂膜剂成膜材料韧性的影响研究[J]. 中南药学,2009,7(8):561.

[7] 寿张轩. 氮酮应用研究进展[J]. 中国药业,2002,11(8):73.

[8] 孟宪生,王玉珍,陈再兴. 疤痕消涂膜剂透皮吸收的研究[J]. 时珍国医国药,2003,14(6):321.

[9] 张红,刘宾,何伟雄,等. 吡罗昔康涂膜剂的制备与质量控制[J]. 制剂技术,2009,18(9):40.

[10] 李巧,卢公荣. 复方利福平涂膜剂的制备与应用[J]. 中原医刊,2004,31(4):46.

[11] 王汝卫,王丽,刘宝虎,等. 回药铁棒锤涂膜剂的制备工艺优化[J]. 中国民族医药杂志. 2009,5:55.

[12] 李得堂. 中药经皮给药制剂疗筋涂膜剂的研制[D]. 广州:广州中医药大学,2009.

[责任编辑 仝燕]