

过敏试验结合正交试验考察中药橡胶膏剂制备工艺

胡琨¹, 朱静^{2*}

(1. 南京市中医院, 南京 210001; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] 目的: 优选中药橡胶膏剂制备工艺的最佳条件。方法: 对中药橡胶膏剂制备工艺导致的安全性、舒适性等共性技术进行研究, 对影响到安全性的溶媒进行了单因素考察; 以剥离强度、柔软性、膏体均匀性为考察指标, 采用正交试验法, 对中药橡胶膏剂制备过程中影响膏体性质的 3 个因素(溶媒、打胶时间、空白基质各部分的添加顺序)进行研究, 优选最佳条件。结果: 制备工艺的最佳条件为正己烷为溶媒, 用量 50 mL, 打胶时间 2 h, 橡胶匀浆先与软化剂混合, 再加入增黏剂和填充剂。结论: 优选后的橡胶膏剂过敏率低, 舒适性好。

[关键词] 中药橡胶膏剂; 制备工艺; 安全性; 舒适性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0019-04

Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine Adhesive Plaste by Allergy Test and Orthogonal Design

HU Kun¹, ZHU Jing^{2*}

(1. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, China;
2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[收稿日期] 20110331(011)

[第一作者] 胡琨, 硕士, 从事经皮给药制剂的开发研究, Tel: 13851625905, E-mail: 121623986@qq.com

[通讯作者] * 朱静, Tel: 13770824827, E-mail: jingzhz@126.com

基- β -环糊精是环糊精的衍生物, 与环糊精相比较, 其具有溶解度大、不良反应小的特点, 可作为注射用辅料^[7]。郭少三等^[8]研究人参皂苷 Rg₁ 在助溶剂乙醇与丙二醇混合溶液中溶解量为 82.23 g·L⁻¹, 比用羟丙基- β -环糊精优选的实验条件得出的数据低很多, 羟丙基- β -环糊精对人参皂苷 Rg₁ 的溶解度有很大的提高, 为人参皂苷 Rg₁ 的进一步开发提供一定的理论依据。

[参考文献]

[1] 王晓英, 陈霖, 张均田. 人参皂苷 Rg₁ 对 β -淀粉样肽 (25-35) 侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. 药学学报, 2001, 36(1): 1.
[2] Baisong Liao, Harold Newmark, Renping Zhou. Neuroprotective effects of Ginseng totte saponin and ginsenosides Rb₁ and Rg₁ on spinal cord neurons *in vitro* [J]. Exp Neurol, 2002, 173(2), 224.

[3] Shen Lihong, Zhang Juntian. Ginsenoside Rg₁ increases ischemia-induced cell proliferation and survival in the dentate gyrus of adult gerbils [J]. Neurosci Lett, 2003, 344(1): 1.
[4] Xu Q F, Fang X L, Chen D F. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb₁ and Rg₁ from *Panax notoginseng* in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2003, 84(2): 187.
[5] 陈新梅, 朱家璧. 人参皂苷 Rg₁ 的溶解特性与脂质体包封率关系的研究[J]. 中国药房, 2007, 18(1): 41.
[6] 崔福德. 药剂学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 385.
[7] 林东海, 侯茂奇, 陈继永, 等. 人参皂苷 Rg₁ 与羟丙基- β -环糊精包合作用的研究[J]. 中草药, 2006, 37(9): 1328.
[8] 郭少三, 韩大良, 张琼珊, 等. 人参皂苷水相助溶方法的研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5): 954.

[责任编辑 全燕]

[Abstract] Objective: To optimize preparation process of traditional Chinese medicine adhesive plaste. **Method:** To investigate common technology of traditional Chinese medicine adhesive plaste in preparation process such as safty and comfortable, using single-factor test to investigate solvent which could cause allergy, employing peel strength, softness and paste uniformity as index, using orthogonal test to investigate factors which could influence paste properties as solvent, making gum time and the adding order of each bland matrix part, then optimized condition. **Result:** The best condition in preparation process was: n-hexane as solvent with 50 mL; 2 h as making gum time; firstly, rubber homogenate mixed with softener, then adding viscous agent and filling agent. **Conclusion:** Optimized owning low allergy rate and high comfortable.

[Key words] traditional Chinese medicine adhesive plaste; preparation process; safty; comfortable

中药经皮给药是指采用适宜的方法和基质将中药制成专供外用的剂型施于皮肤(患处或相应经穴),通过皮肤吸收进入体循环或作用于皮肤局部产生药效,及通过经穴效应发挥药效,起相应治疗目的的给药方法,较口服和其他传统给药方式具有不经过肝脏“首过效应”、提高生物利用度、病人易于接受等优势,成为目前研究的热点^[1-2]。

中药橡胶膏剂^[3]是指药材提取物(中药浸膏)或化学药物与橡胶、松香、氧化锌等基质混匀后,涂布于背衬材料上制成的贴膏剂,是在我国传统膏剂的基础上,吸取橡胶膏剂的制法发展而成的一种中成药制剂,临床使用时粘贴于皮肤上,通过透皮吸收发挥局部治疗和全身治疗的作用^[4]。中药橡胶膏剂的安全性、舒适性一直受到广大关注,其不单与空白基质的成分及处方成分有关,仍受到制备工艺的影响。溶媒的类别影响到橡胶膏剂的过敏率,溶媒用量、打胶时间以及空白基质各部分的添加顺序影响到橡胶膏剂成品使用时的舒适性。本文对中药橡胶膏剂制备工艺过程中的安全性、舒适性等共性技术进行研究,对影响到安全性的溶媒(汽油和正己烷)进行了单因素考察,筛选出过敏率低的溶媒;以黏着性、柔软性、膏体均匀性为考察指标,采用正交试验法对中药橡胶膏剂制备过程中影响膏体性质的因素进行研究,优选最佳条件。

1 材料

PB60-2E 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司),TDL-5-A 型离心机(上海市安亭科学仪器厂制造),0.01 mm 游标卡尺(上海恒量量具有限公司),Labsystems Finnpipette 100 μ L 单道移液器, Thermo 50 μ L 8 道移液器,打胶缸(自制),涂膜器(自制)。

2,4-二硝基氯苯(天津市北联精细化学品开发

有限公司),丙酮(南京化学试剂有限公司),橄榄油(上海凌峰化学试剂有限公司),硫化钠(南京化学试剂有限公司),汽油、正己烷(国药集团化学试剂有限公司),越南胶(常州沪泉商贸有限公司),普通松香(广西梧州日成林产化工有限公司),氧化锌(怀宁县宜光化工有限公司),羊毛脂(上海华亭羊毛脂厂)。

ICR 清洁级小鼠,110 只,雌雄各半,体重 18 ~ 22 g,上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,合格证号 SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 样品的制备 将生胶洗净,在 50 ~ 60 $^{\circ}$ C 加热干燥或晾干,切成适宜大小的条块,在炼胶机中塑炼成网状胶片,消除静电 18 ~ 24 h 后,取适量橡胶,剪成黄豆大小,浸入不同倍量的溶媒中,浸泡至完全溶胀成凝胶状,移入打膏桶内搅拌后,按试验设计先后加入定量的增黏剂、填充剂和软化剂,制成基质,待已成均匀膏浆时,以七号筛滤过,滤出的膏浆即膏料。经涂布、切割、加衬、包装,即得。

2.2 过敏实验方法 将 40 只小鼠按随机表随机分成 4 组,雌雄各半。试验前 24 h 将小鼠腹部脱毛,范围 3 cm \times 3 cm。分别为空白组[涂等体积的丙酮-橄榄油液(4:1)],阳性对照组(2,4-二硝基氟苯,以 4:1 的丙酮-橄榄油配成 1%,0.1% 2 种浓度,用作阳性致敏和阳性激发,现用现配),实验组(汽油、正己烷)。

致敏接触 取不同的溶媒涂在动物脱毛区,用 1 层油纸及 2 层纱布覆盖,再以无刺激胶布封闭、固定,每只动物分笼饲养,第 2 天和第 7 天,以同样方法各重复 1 次,共计 3 次。阳性对照组涂以 1% 的 2,4-二硝基氯苯约 1 mL/只,空白对照组涂等体积的丙酮-橄榄油液(4:1)。

激发接触 试验第8天,将不同的溶媒涂在小鼠右耳,阳性对照组涂以0.1%的2,4-二硝基氯苯10 μL /只,空白对照组涂以等体积的丙酮-橄榄油(4:1)液。24 h后,小鼠颈椎脱臼处死,测定其耳朵厚度、质量。

2.3 各项指标的测定方法

2.3.1 过敏性^[5-8] 耳的厚度差 处死小鼠后立即剪下左右耳廓,游标卡尺测定耳中部的厚度。计算左右耳厚度差。

耳的质量差 处死小鼠后立即剪下左右耳廓,用0.6 cm的金属打孔器。在左右耳中部打孔,取相同大小耳组织,电子天平称重,计算左右耳质量差。

2.3.2 黏着性(0~1分) 所制得的成品可反复贴、不拔毛、无疼痛感为佳,则分值接近于1。

2.3.3 柔软性(0~1分) 该项为感官感觉打分。

2.3.4 膏体均匀性(0~1分) 所制得的成品膏体均匀、无颗粒者为佳,则分值接近于1。

以上指标,过敏率为安全性考察指标;舒适性、柔软性、膏体均匀性为舒适性考察指标,每项1分,共3分,并计算综合指标分值。

2.4 橡胶膏剂空白基质工艺条件的优选、试验条件及数据分析 中药橡胶膏剂的安全性问题一直引起人们的关注,本试验首先对会引起过敏反应的溶媒进行单因素考察,选用汽油和正己烷为溶媒,按2.1方法制备橡胶膏剂,按2.2.1方法进行过敏性试验,以小鼠耳厚度差和小鼠耳质量差为考察指标,使用SPSS 13.0软件进行统计分析。

表1 中药橡胶膏剂溶媒的各过敏性指标($\bar{x} \pm s, n=10$)

分组	耳厚度差/ μm	耳质量差/mg
阳性对照	6.29 \pm 2.69 ¹⁾	20.23 \pm 2.89 ¹⁾
汽油	5.02 \pm 3.21 ¹⁾	20.09 \pm 3.44 ¹⁾
正己烷	2.42 \pm 1.95	1.21 \pm 5.23
空白对照	2.34 \pm 1.76	1.02 \pm 3.44

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

由表1可见,阳性对照与空白组比较耳厚度差、耳质量差指有显著性差异,说明耳厚度差和耳质量差可以作为反映药物过敏的指标,汽油组与空白对照组相比有显著性差异;正己烷组小鼠各项指标与空白对照组比较无显著性差异,说明正己烷组过敏率低,因此选用正己烷为溶媒。

经过查阅文献^[9]和预试验得知,在橡胶膏剂空

白基质的制备工艺中,有3个重要因素A溶媒用量(相对于橡胶用量倍数,是使橡胶溶胀完全的关键)、B炼胶时间(与胶浆均匀度及粗细程度有关)、C添加顺序(影响到橡胶膏剂的成型性)。

橡胶膏剂空白基质分为4个部分:a.骨架材料;b.增黏剂;c.填充剂;d.软化剂。其理化性质的差异使得不同的添加顺序影响到橡胶膏剂的状态。所以,本试验选择3因素3水平的正交试验 $L_9(3^4)$ 表,见表2,以黏着性、柔软性、膏体均匀性为衡量指标,进行橡胶膏剂最佳工艺条件的优选。

中药橡胶膏剂舒适性好坏影响到使用者的使用顺应性,关系到该剂型的发展,所以制得贴的牢,不拔毛,易贴易撕,不留残渣的橡胶膏剂是现实所需的,本试验以黏着性、柔软性、膏体均匀性为判断舒适性的指标,来研究橡胶膏剂的制备工艺。

表2 中药橡胶膏剂制备工艺正交试验因素水平

水平	A 溶媒用量/倍	B 炼胶时间/h	C 添加顺序
1	5	1	a+b+(c+d)
2	6	2	a+c+(b+d)
3	7	3	a+d+(b+c)

表3 中药橡胶膏剂制备工艺正交试验安排及结果

No.	A	B	C	D(空白组)	舒适性/分
1	1	1	1	1	1.5
2	1	2	2	2	1.9
3	1	3	3	3	1.9
4	2	1	2	3	2.0
5	2	2	3	1	2.7
6	2	3	1	2	2.2
7	3	1	3	2	1.8
8	3	2	1	3	1.9
9	3	3	2	1	1.3
K_1	1.667	1.767	1.867	1.833	
K_2	2.300	2.100	1.667	1.900	
K_3	1.667	1.767	2.100	1.900	
R	0.633	0.333	0.433	0.067	

从舒适性的直观分析和方差分析的结果可以看出,A,B,C在设计范围内的水平变化,对舒适性是有影响的,最佳组合是 $A_2B_2C_3$,即以6倍正己烷的用量,橡胶炼制2 h,添加顺序为骨架材料炼制后,加入软化剂,再加入增黏剂和填充剂搅拌均匀。

表 4 方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	0.802	2	89.111	<0.05
B	0.222	2	24.667	<0.05
C	0.282	2	31.333	<0.05
误差	0.01	2		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

舒适性评分为综合指标,为黏着性、柔软性、膏体均匀性的综合分析,结果见表 5。

表 5 中药橡胶膏剂舒适性的各项分值

No.	黏着性	柔软性	膏体均匀性
1	0.5	0.6	0.4
2	0.6	0.5	0.8
3	0.8	0.3	0.8
4	0.6	0.8	0.6
5	0.9	0.9	0.9
6	0.6	0.8	0.8
7	0.9	0.4	0.5
8	0.5	0.6	0.8
9	0.3	0.3	0.7

2.5 稳定性考察 使用优选出来的工艺制备 5 批橡胶膏剂空白基质,测得其过敏指标及舒适性。见表 6。

表 6 橡胶膏剂空白基质稳定性考察($\bar{x} \pm s$)

样品	耳厚度差/ μm	耳质量差/mg	舒适性/分
1	1.94 \pm 1.59	1.94 \pm 2.99	2.87
2	1.92 \pm 2.77	2.01 \pm 1.37	2.93
3	2.02 \pm 1.26	1.93 \pm 1.22	2.97
4	1.88 \pm 3.94	1.96 \pm 1.45	2.84
5	1.96 \pm 2.06	1.96 \pm 2.08	2.87

5 批样品,耳厚度差平均值为 1.94 μm , RSD 2.66%,耳质量差平均值为 1.96 mg, RSD 1.57%,舒适性平均值为 2.90, RSD 1.82%。可见以 $A_2B_2C_3$ 组合制备工艺,稳定可靠。

经过单因素考察和正交试验的优选,橡胶膏剂制备工艺的最佳条件为以正己烷为溶媒,用量为 6 倍于橡胶,搅拌 2 h,4 个部分加入顺序为橡胶炼制后,加入软化剂,再加入增黏剂和填充剂搅拌均匀,该工艺制备的橡胶膏剂过敏率低,舒适性好。

3 讨论

橡胶膏剂的过敏性问题影响到临床使用安全

性,一直引起人们的关注。试验以小鼠皮肤过敏率为指标,先对溶媒进行单因素考察,筛选出了过敏率低的溶媒—正己烷,解决了橡胶膏剂中溶媒引起的过敏性问题,以此作为橡胶膏剂制备工艺研究的基础。

橡胶膏剂制备过程中,溶媒用量对橡胶膏剂成形性影响最大,用量过小,橡胶溶胀不完全,制备出的成品有颗粒;用量过大,橡胶膏浆粘度差,涂布时,膏体抛锚性差,易断。打胶时间影响到橡胶膏剂的成形性,打胶时间过短,胶浆中仍存在大量的橡胶颗粒,涂布时会造成膏药表面不均匀,影响到橡胶膏剂使用时的舒适性;打胶 2 h,溶胀的橡胶成为均匀的胶浆,制备出的成品膏体均匀,无颗粒;打胶 3 h,由于正己烷在打胶过程中的挥发量随着时间的延长而增加,使得橡胶膏浆变的僵硬,不利于与其他 3 部分混合均匀。空白基质各部分添加顺序为橡胶搅拌均匀的胶浆,加入软化剂,搅拌均匀,再加入增黏剂和填充剂,可增加胶浆的柔性;若先加入增黏剂或填充剂,橡胶胶浆粘性较大,搅拌时阻力大,则对搅拌机的损耗大,而且不易生成均匀的胶浆。本试验优化出的橡胶膏剂最佳制备工艺,降低了橡胶膏剂的过敏率,提高了其安全性和舒适性,为进行橡胶膏剂空白基质的优化研究奠定了基础。

[参考文献]

[1] Jain A K, Thomas N S, Panchagnula R. Transdermal drug delivery of imipramine hydrochloride. I. Effect of terpenes [J]. J Controlled Release, 2002, 93.

[2] 祝红达,胡晓.微透析技术在经皮给药系统评价中的应用[J].中国医院药学杂志,2007,27(2):240.

[3] 中国药典.一部[S].2005:9.

[4] 高成林,贾晓斌,陈彦,等.中药经皮给药制剂的研究进展[J].中国药房,2009,20(9):707.

[5] 吕宁,匡朴,李景云.生苦黄颗粒对小鼠 I, IV 型超敏反应的影响[J].天津药学,2002,14(6):37.

[6] 黄仕孙,王艳宁,高桂娥,等.退黄外洗液皮肤给药过敏性实验研究[J].中国药房,2007,18(30):2327.

[7] 杨军炎.咪康唑氯霉素乳膏对豚鼠皮肤的安全性评价[J].中国药房,2009,20(22):1716.

[8] 曾明辉,谭正怀,陈璐,等.消痈洁肤乳膏皮肤用药安全性实验研究[J].中国药房,2010,21(45):4256.

[9] 刘淑芝,费虹,汤亚池,等.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 全燕]