

阿魏化痞膏贴膏剂的制备工艺

苏玉珂

(天津中医药大学第一附属医院药剂部, 天津 300193)

[摘要] 目的:以丙烯酸酯压敏胶为基质制备阿魏化痞膏贴膏剂,对制备工艺进行初步优化。方法:通过测定贴膏剂的持黏力和 180°剥离强度结合外观指标优化贴膏剂组方。结果:优化过的阿魏化痞膏贴膏剂组方为水 0.40 g,乙醇 0.30 g,丙烯酸酯压敏胶 4.50 g,丙烯酸树脂 0.30 g。贴膏剂,平均 180°剥离强度 0.33 kN·m⁻¹,平均持黏力 15.45 h。结论:贴膏剂外观指标良好。

[关键词] 阿魏化痞膏贴膏剂;丙烯酸酯压敏胶;莜术醇

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0036-03

Preparation Technology of Awei Huapigao Emplastrum

SU Yu-ke

(Department of Pharmacy, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Awei Huapigao emplastrum by using acrylate pressure sensitive adhesive as matrix, and preliminary optimized of preparation technology. **Method:** Optimized prescription of emplastrum by determined hold adhesion and 180° peel strength and combined appearance index. **Result:** Optimized prescription of Awei Huapigao emplastrum was as follows: water 0.40 g, ethanol 0.30 g, acrylate pressure sensitive adhesive 4.50 g, and acrylicresin 0.30 g. Mean 180° peel strength was 0.33 kN·m⁻¹, mean hold adhesion was 15.45 h. **Conclusion:** Appearance index of the emplastrum was fine.

[Key words] Awei Huapigao emplastrum; acrylate pressure sensitive adhesive; curcumol

阿魏化痞膏是《中国药典》收载的一种常用的外用制剂,原剂型为黑膏药制剂,由阿魏、三棱、莜术等 24 味中药组成,具有化痞消积的功效,用于治疗肝、胆、胃、肺等诸脏腑及妇科肿瘤痞块,临床疗效确切。但因为黑膏药制剂易产生皮肤刺激和过敏反应,且生产过程对环境污染严重,限制了其应用。丙烯酸酯压敏胶黏附性能好、对皮肤刺激性小,常用作化学合成药物经皮贴膏剂基质。本研究以阿魏化痞膏浸膏为模型药物,将其分散于丙烯酸酯压敏胶中制成贴膏剂,以持黏力、剥离强度和有效标示成分莜术醇的体外释放度为指标^[1],研究丙烯酸酯压敏胶作为中药浸膏贴膏剂基质的可行性。

1 仪器与试药

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司),TK-60B 型透皮扩散试验机(上海楷凯科技贸易有限公司),TX2003-1 型涂布机(大连同旭药物输送技术研究所),CZY-6S 型持黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司),BLD-S 型电子万能剥离机(济南兰光机电技术有限公司)。

阿魏化痞膏[自制,相对密度 1.2 g·cm⁻³(25℃),其中莜术醇的质量分数为 0.04%],莜术醇对照品(中国药品生物制品检定所提供,批号 100185-201002,纯度 98.6%),丙烯酸酯压敏胶(Duro-Tak 87-2677,美国国民淀粉上海有限公司),丙烯酸树脂(上海德祥医药技术有限公司)。

2 方法与结果

2.1 阿魏化痞膏的制备 精密称取阿魏化痞膏浸膏(75%乙醇提取物)1.50 g(相当于 0.60 mg 莜术

[收稿日期] 20110609(015)

[第一作者] 苏玉珂,本科,副主任药师,从事外用制剂研究,
Tel:022-27432768, E-mail: suyuke1969@163.com

醇),加水稀释后,再加入 95% 乙醇 0.40 g,搅拌溶解制成母液;另称取丙烯酸树脂 0.20 g,用乙酸乙酯溶解,加入 4.50 g 压敏胶中搅匀(溶剂含量 60%);并将其与母液混合,搅匀,静置脱气,在涂布机上涂膜、干燥和压片,制得每片含 0.03 mg 莪术醇的贴膏剂(贴膏剂规格为 4 cm × 5 cm)。

2.2 贴膏剂的粘性测试 制备试样前,贴膏剂在温度 (25 ± 2) °C、相对湿度 (65 ± 5)% 的条件放置 2 h 以上。照 GB/T 4852-98 规定测试压敏胶贴膏剂的持黏力;照 GB2792-81 规定测试压敏胶贴膏剂的 180° 剥离强度。测试同一性能的试样数不少于 5 个,试验结果以均值表示。

2.3 贴膏剂的外观指标及评价标准 贴膏剂的外观指标采用感官指标,包括以下 8 个指标。

- ①膏面平整性。②膏面光泽度。③膏体软硬。
- ④膏体弹性。⑤抵抗外力保形性。⑥与保护层防黏性。⑦背衬材料渗透度。⑧皮肤残留度。

对制得的阿魏化痞膏成型制剂用以上 8 个指标分别进行评价,按照所制得的贴膏以上述各个方面

性状的实际情况对其进行等级评定,然后给予相应的得分,很好 0.5 分,好 0.4 分,较好 0.3 分,一般 0.2 分,较差 0.1 分。

2.4 处方工艺优化 根据预试验结果,选择溶剂水(A)、乙醇(B)、丙烯酸酯压敏胶(C)及添加剂丙烯酸树脂(D)用量为 4 因素,各取 3 水平(表 1),进行正交试验。按 2.1 方法制成贴膏剂,以其外观、持黏力及 180° 剥离强度为指标优化贴膏剂组方。

表 1 阿魏化痞膏贴膏剂制备工艺正交试验因素水平

水平	A 水用量 /g	B 乙醇用量 /g	C 丙烯酸酯压 敏胶用量/g	D 丙烯酸树脂 用量/g
1	0.20	0.30	4.50	0.10
2	0.40	0.50	5.00	0.20
3	0.60	0.70	5.50	0.30

注:阿魏化痞膏浸膏 1.50 g。

根据持黏力指标进行极差分析,正交试验结果见表 2。

表 2 阿魏化痞膏贴膏剂制备工艺正交试验结果

No.	A	B	C	D	持黏力 /h	外观指标/分	180°剥离强度 /kN·m ⁻¹
1	1	1	1	1	10.15	0.2	3.1
2	1	2	2	2	13.50	0.2	3.2
3	1	3	3	3	16.20	0.2	3.1
4	2	1	2	3	16.50	0.4	3.4
5	2	2	3	1	9.75	0.4	2.8
6	2	3	1	2	13.90	0.4	2.7
7	3	1	3	2	13.75	0.4	2.7
8	3	2	1	3	15.15	0.5	2.8
9	3	3	2	1	9.15	0.4	2.4
持黏力	K_1	13.283	13.467	13.067	9.683		
	K_2	13.383	12.800	13.050	13.717		
	K_3	12.683	13.083	13.233	15.950		
	$R_{持黏力}$	0.700	0.667	0.183	6.267		
外观指标	K_1	0.200	0.333	0.367	0.333		
	K_2	0.400	0.367	0.333	0.333		
	K_3	0.433	0.333	0.333	0.367		
	$R_{外观指标}$	0.233	0.034	0.034	0.034		
剥离强度	K_1	3.133	3.067	2.867	2.767		
	K_2	2.967	2.933	3.000	2.867		
	K_3	2.633	2.733	2.867	3.100		
	$R_{剥离强度}$	0.500	0.334	0.133	0.333		

通过上述正交试验结果可以看出因素 D 对贴膏剂的持黏力影响较大,以持黏力指标进行极差分析,得到较优组方为 A₂B₁C₃D₃,即水 0.40 g、乙醇 0.30 g、丙烯酸酯压敏胶 5.50 g、丙烯酸树脂 0.30 g。因

素 C 对持黏力、剥离强度和外观指标均无显著影响,考虑到贴剂的载药量,选择 C₁。因素 D 对持黏力影响最大,当用量为 0.10 g 时,持黏力明显下降。因素 A、B 对 180° 剥离强度影响较大,但无显著差异。

加入水量过低,则所制得的贴膏剂外观指标不好;过高则对持黏力产生不利影响。从持黏力、剥离强度和外观指标综合考虑,制备贴膏剂时采用优选处方为 $A_2B_1C_1D_3$,即水 0.40 g,乙醇 0.30 g,丙烯酸酯压敏胶 4.50 g,丙烯酸树脂 0.30 g。按此优化条件制备的 3 批样品外观指标良好,平均 180° 剥离强度 $0.33 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-1}$,平均持黏力 15.45 h。

2.5 贴膏剂中莪术醇的 HPLC 含量测定

2.5.1 色谱条件 Cromasi C_{18} 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (35:65), 检测波长 210 nm, 流速 $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱温 30°C , 进样量 10 μl 。在上述色谱条件下,贴膏剂中的其他辅料不干扰测定,莪术醇的保留时间约 20.2 min。

2.5.2 标准曲线绘制 精密称取莪术醇 12 mg 置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度。用甲醇稀释成 4.800, 3.840, 2.880, 1.920, 0.960, 0.384, 0.192 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列对照溶液,分别进样测定。以峰面积 (Y) 对莪术醇质量浓度 (X) 作线性回归,得标准曲线方程 $Y = 693.67 X - 53.78$ ($R^2 = 0.9996$)。表明莪术醇在 $0.192 \sim 4.800 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.5.3 样品测定 取 4 cm × 5 cm 贴膏剂 1 片,精密称定基质质量,置 100 mL 具塞锥形瓶中,加甲醇 20 mL,超声 40 min,离心 10 min ($5000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$),取上清液备用。沉淀物再加甲醇 20 mL,同法操作 2 次,合并上清液,分次加入茄形瓶,采用旋转蒸发器进行浓缩,将浓缩液倒入 25 mL 量瓶中,分次用甲醇清洗至溶液无色,将清洗液倒入量瓶,加甲醇定容至刻度,进样测定。结果表明,每片阿魏化痞膏贴膏剂中莪术醇含量为 25.8 μg ,即相当于 $1.29 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

3 讨论

阿魏化痞膏贴膏剂制备过程中,浸膏需要用水先溶解,加水量太少时,浸膏溶解不完全,制备的贴膏剂外观不均一,有斑点,但加水量过高时,会影响

贴膏剂的持黏力,因此,在设计正交试验时将加水量作为一个考察因素。

180° 剥离强度 $> 0.2 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-1}$ 时,黏附性良好,贴于皮肤上不易脱落;若剥离强度过大,则在揭贴时有疼痛感。贴膏剂的 180° 剥离强度 $< 0.6 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-1}$ 较为适宜^[2],本试验优化条件下制备的阿魏化痞膏贴膏剂平均 180° 剥离强度 $0.33 \text{ kN}\cdot\text{m}^{-1}$,符合上述要求。

低温虽有利于中药浸膏中有效成分的保持,但干燥温度过低无法有效除去过程残留溶剂,对贴膏剂黏附力和内聚力的影响较大。综合考虑本试验选用橡胶膏制剂经常采用的干燥条件 (80°C , 15 min),并可除去乙醇^[3],对压敏胶的持黏力和剥离强度均未产生明显影响。干燥后阿魏化痞膏贴膏剂经 GC 法测定,贴膏剂中残留有机溶剂的质量分数为 0.094%,符合药典规定。

本试验通过对制备工艺的考察,制备出阿魏化痞膏贴膏剂,为将阿魏化痞膏由黑膏药制剂改变为热熔胶制剂提供了一定的理论依据,在今后的工作中,我们还将从释放度、体外透皮效率等方面考察市售阿魏化痞膏与我们制备的贴膏剂的差异,为进一步开发阿魏化痞膏贴膏剂奠定基础。

[参考文献]

- [1] 霍宁波,汪晴,柳伟. 冠心病贴片成型工艺及丹参酮 II_A 的体外释放 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38 (8): 561.
- [2] 霍宁波,汪晴. 几种中药浸膏压敏胶贴片的研究 [J]. 中医外治杂志, 2006, 15 (2): 3.
- [3] 龚志超,董岸杰,邓联东. 用于药物透皮吸收制剂的压敏胶的新进展 [J]. 化学工业与工程, 2002, 19 (6): 437.

[责任编辑 仝燕]