

复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质配方研究

林桂涛^{1*}, 徐男², 盛华刚¹, 张超¹, 胡乃何¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省立医院, 济南 250014)

[摘要] 目的: 研究复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质的配方。方法: 以复方蟾酥镇痛巴布膏剂的剥离强度、巴布膏剂制备的难易和巴布膏剂的外观性状为指标, 采用正交试验的方法考察复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质的配方组成。结果: 保湿剂(甘油-丙二醇 15:1)-水-聚丙烯酸钠-羧甲基纤维素钠-卡波姆-聚乙烯醇-药粉的配比为 40:40:6:4:1.5:1:10 时制备的复方蟾酥镇痛巴布膏剂各种指标均较好。结论: 确定的复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质配方能够适合生产的需要。

[关键词] 复方蟾酥镇痛巴布膏剂; 剥离强度; 黏附性; 基质配方

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0019-04

Study on Matrix Prescription of Fufang Chansu Zhentong Cataplastm

LIN Gui-tao^{1*}, XU Nan², SHENG Hua-gang¹, ZHANG Chao¹, HU Nai-he¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;
2. Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix prescription of Fufang Chansu Zhentong cataplastm. **Method:** Orthogonal design was used to investigate the matrix prescription with cohesive strength, degree of difficulty and appearance as indexes. **Result:** The optimum matrix prescription was humectant (glycerol-1,3-propanediol, 15:1)-H₂O-sodium polyacrylate-CMC-Na-carbomer-PVA-medicinal powder (40:40:6:4:1.5:1:10). **Conclusion:** The optimized prescription is rational and suitable for production.

[Key words] Fufang Chansu Zhentong cataplastm; cohesive strength; adhesion; matrix prescription

复方蟾酥镇痛巴布膏剂处方来源于济南市中医院临床经验方, 是以蟾酥为君药, 用于治疗癌性痛疼的巴布膏剂。巴布膏剂是近十几年在中药外用制剂中应用的一种新剂型。目前中药巴布膏剂存在的问题较多, 主要表现为成型困难, 成品巴布膏剂皮肤黏贴力较差, 易脱落, 温度高时易软化流淌。此除了与中药巴布膏剂含药量高, 中药成分复杂对巴布膏剂基质产生较大影响有关外, 主要是由于基质的选择和组成不合理造成的。本实验是通过复方镇痛巴布膏剂成型性的研究, 以丰富巴布膏剂的研究和生产

方法。

1 仪器与试剂

日式 Algol 指针式推拉力计(艾固仪器股份有限公司), SH 型恒定湿热试验箱(上海实验仪器总厂), 涂布器(自制)。卡波姆(北京国人逸康科技有限公司), 聚丙烯酸钠(江苏常州市港都集团有限公司), 羧甲基纤维素钠(天津科密欧化学试剂开发中心), 甘油(天津大茂化学试剂厂), 丙二醇(山东省化工研究院), 蓖麻油(天津科密欧化学试剂开发中心), 复方蟾酥镇痛巴布膏剂药粉(自制)。

2 方法与结果

2.1 设计与预试 巴布膏剂主要由黏合剂、交联剂、填充剂、保湿剂、水、药物等组成。预试中, 黏合剂选用聚丙烯酸钠(PAA-Na)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na), 发现两者混合使用则可调节内聚力和黏合力, 使制剂既能与皮肤有较好的黏合力, 又能延缓

[收稿日期] 20110107(012)

[基金项目] 十一五重大新药创制项目(2009ZX09301-013); 山东省自然科学基金项目(ZR2009CM006)

[通讯作者] * 林桂涛, 教授, 研究生导师, 从事中药新剂型新制剂的研究, Tel:0531-89628590, E-mail: linguitaoli@sohu.com

PAA-Na 的凝聚速度、减小内聚力,有利于涂布。交联剂试用了聚乙烯醇(PVA_{05.88})、甘氨酸铝、含水氯化铝、氧化铝凝胶,结果发现 PVA 水溶液与 PAA-Na,CMC-Na 有很好的结合,交联形成骨架结构。保湿剂试用了甘油和丙二醇,结果表明二者以 15:1 混合可发挥保湿作用,又可以调节膏体的内聚力,增加基质对不同药物的适应性。填充剂选用白陶土,另外,制剂中的药材提取物亦可发挥填充剂的作用,本制剂中白陶土的用量对膏体的形成及黏合力影响较小,因此白陶土的用量可以视制剂的情况加入,以调

节制剂的制成总量。

单帖含药量:本实验中,按照所确定工艺提取得单帖总药粉量为 1.00 g。

2.3 复方蟾酥镇痛巴布膏剂膏体处方的优化 根据预试验,混合保湿剂甘油-丙二醇(15:1)用量在 2~4 g。卡波姆用量在 0.1~0.3 g。以所制成巴布膏的剥离强度(黏着力)为指标,并结合膏体的涂展性和巴布膏表面的平整度作为辅助的观察指标,采用正交试验法优化巴布膏的基质处方组成。因素水平见表 1。

表 1 复方蟾酥巴布膏基质处方优选正交试验因素水平

水平	A 保湿剂/g	B 水/g	C PAA-Na/g	D CMC-Na/g	E 卡波姆/g	F PVA/g
1	2.0	2.0	0.40	0.20	0.10	0.02
2	2.5	3.0	0.45	0.25	0.15	0.04
3	3.0	4.0	0.50	0.30	0.20	0.06
4	3.5	5.0	0.55	0.35	0.25	0.08
5	4.0	6.0	0.60	0.40	0.30	0.10

根据因素水平表,按 L₂₅(5⁶) 正交表试验组合进行试验。制备的基质样品室温放置 48 h 后,测定各试验组样品的剥离强度。剥离强度的测定:将样品(面积 3 cm×5 cm)黏贴于酚醛树脂板上,在样品的一端用夹子夹住,用指针式推拉力计测定膏体与酚醛树脂板断开时的拉力,测定时拉力计与酚醛树脂板成 90°,测定 5 次取均值。测试结果见表 2。

由表 2,3 可以看出:①保湿剂的用量对本制剂膏体的剥离强度影响较大,基本表现出了随着保湿剂用量的增加,剥离强度增大的现象,但是试验中发现,保湿剂用量太多时,出现保湿剂透过裱褙层现象,造成制剂中成分迁移损失,且使用时皮肤上有残留,不利于使用。②水的用量在设计范围内对本制剂膏体的剥离强度影响较小,但是水的用量影响膏体摊涂的难易,试验 1,6,11,16,21 涂布困难的原因是水的用量少造成的。试验时发现水用量少时,膏体可塑性较差,在实验室的条件下能够摊涂,但大生产时难以涂布。③PAA-Na 的用量对膏体剥离强度影响较大,随着 PAA-Na 用量的增加,黏合力增加。而 CMC-Na 的用量对制剂的黏合力影响较小,但是羧甲基纤维素钠的加入可以降低 PAA-Na 的内聚力,有利于膏体的摊涂。③卡波姆的用量对制剂

的剥离强度影响较小,其主要作用是赋予膏体一定的粘弹性。④交联剂 PVA 的用量对制剂的剥离强度影响以较小。

根据直观分析的结果,复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质的最佳配比为 A₅B₃C₅D₅E₂F₅。即保湿剂-水-PAA-Na-CMC-Na-卡波姆-PVA 配比为 4.0:4.0:0.6:0.4:0.15:0.1,即 40:40:6:4:1.5:1。

2.4 蓖麻油加入量考察 正交试验时加入蓖麻油 0.2 g,主要是为了防止摊涂时黏辊,增加膏体的可塑性,有利于膏体的涂布。为此探讨了蓖麻油用量(0.1,0.2,0.3 g)对制剂黏合性的影响,结果黏合力分别为 3.565,4.333,3.859 N,后两者易涂布且不黏辊,前者能涂布但黏辊。三者外观膏体均匀,背面无渗出,黏着力适宜。因此加入蓖麻油 0.2 g 时效果最佳,制备出的巴布剂有比较好的赋形性。该工艺合理可行。

2.5 验证试验 按确定的基质配比,加入相应的药物量,制成 3 批复方蟾酥镇痛巴布膏剂,结果 3 批制剂平均黏合力为 4.41,与试验结果接近。按照 2005 年版《中国药典》^[1] 一部附录 II 巴布膏剂项下的要求进行了检查,结果制剂的黏附性试验、赋形性试验均符合要求。

表2 复方蟾酥镇痛巴布膏基质处方优化正交试验

No.	A	B	C	D	E	F	剥离强度/N	涂布性
1	1	1	1	1	1	1	0.506	涂布较难
2	1	2	2	2	2	2	1.818	能涂布
3	1	3	3	3	3	3	3.472	能涂布
4	1	4	4	4	4	4	1.682	易涂布
5	1	5	5	5	5	5	4.686	易涂布
6	2	1	2	3	4	5	2.574	涂布较难
7	2	2	3	4	5	1	3.352	能涂布
8	2	3	4	5	1	2	3.730	能涂布
9	2	4	5	1	2	3	3.940	易涂布
10	2	5	1	2	3	4	2.378	易涂布
11	3	1	3	5	2	4	3.714	涂布较难
12	3	2	4	1	3	5	2.558	能涂布
13	3	3	5	2	4	1	3.950	能涂布
14	3	4	1	3	5	2	1.464	易涂布
15	3	5	2	4	1	3	1.868	能涂布
16	4	1	4	2	5	3	2.580	涂布较难
17	4	2	5	3	1	4	4.238	能涂布
18	4	3	1	4	2	5	3.524	能涂布
19	4	4	2	5	3	1	2.680	能涂布
20	4	5	3	1	4	3	3.440	能涂布
21	5	1	5	4	3	2	5.543	涂布较难
22	5	2	1	5	4	3	3.410	能涂布
23	5	3	2	1	5	4	4.890	能涂布
24	5	4	3	2	1	5	4.650	能涂布
25	5	5	4	3	2	1	4.250	能涂布
K_1	2.433	2.983	2.256	3.067	2.998	2.948		
K_2	3.195	3.075	2.766	3.075	3.449	3.139		
K_3	2.711	3.913	3.726	3.200	3.326	3.118		
K_4	3.292	2.883	2.960	3.194	3.011	3.380		
K_5	4.549	3.324	4.471	3.644	3.394	3.598		
R	2.116	1.030	2.215	0.577	0.451	0.650		

表3 剥离强度方差分析

因素	SS	f	MS	F	P
A	13.244	4	3.311	10.203	<0.05
B	3.403	4	0.851	2.622	>0.05
C	15.113	4	3.778	11.643	<0.05
D	1.120	4	0.280	0.863	>0.05
E	0.928	4	0.232	0.715	>0.05
F(误差)	1.298	4	0.325		

注: $F_{0.05}(4,5)=6.26$ 。

3 讨论

膏体的制备是本制剂成功的关键。成功的巴布膏剂除了有一定的黏附性和赋形性外,还应有利于生产。巴布膏剂生产时常见的问题有①配料时膏体的凝聚速度快,不利于涂布;②膏体的内聚力大,涂布困难,且膏体与背衬材料结合力小,与背衬易分离;③涂布后,膏体的凝聚速度慢,降低生产效率。而解决好这些问题的关键是确定合适的巴布膏基质组成^[2-4]。

《中国药典》中规定的巴布膏剂黏附性测定方

小金缓释微丸的制备及其体外释放度考察

刘文勇¹, 李东勳^{1,2}, 关志宇¹, 张国松², 刘红宁¹, 罗晓健^{1,2*}

(1. 江西中医学院, 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006)

[摘要] 目的: 制备小金缓释微丸, 并以阿魏酸为指标, 考察不同包衣条件下小金缓释微丸的体外释放度。方法: 采用单因素试验优选包衣工艺。结果: 以乙基纤维素为包衣材料, 包衣增重 10%, 致孔剂乳糖的用量为 12%, 可满足 10 h 缓释的要求。结论: 包衣材料、包衣增重以及致孔剂的用量是影响药物释放的关键因素。

[关键词] 小金缓释微丸; 流化床包衣; 体外释放度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0022-04

Preparation and Release Test *in vitro* of Xiaojin Sustained Release Pellets

LIU Wen-yong¹, LI Dong-xun^{1,2}, GUAN Zhi-yu¹, ZHANG Guo-song², LIU Hong-ning¹, LUO Xiao-jian^{1,2*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Xiaojin sustained release pellets and investigate release *in vitro* of Xiaojin sustained release pellets with different coating conditions by ferulic acid was determined as index. **Method:** Single factor test was applied to optimize the coating formulations. **Result:** A 10 h-sustained release curve was satisfactorily obtained by using EC as coating material and lactose 12% as porogenic agent in the optimized coating formulation with a 10% of coating weight gained. **Conclusion:** Coating material, coating weight gained and the amount of porogenic agent are the key factors that can significantly affect the drug release *in vitro*.

[收稿日期] 20110311(007)

[基金项目] 国家重大新药创制(2009zx09310-005)

[第一作者] 刘文勇, 硕士, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel: 0791-7119617, E-mail: liuwenyong_2009@163.com

[通讯作者] * 罗晓健, 教授, 从事中药新剂型研究, Tel: 0791-7119619, E-mail: luoxj98@126.com

法是参照压敏胶初粘力的测定方法^[5]确定的, 但是由于巴布膏剂的黏性较压敏胶的黏性小许多, 所以按照药典法测定的黏附性难以反映巴布膏剂与皮肤黏附力的大小。剥离强度是指单位宽度薄膜以与黏附表面成 90 度或 180 度剥离时所需要的力, 能较好的表明巴布膏剂与皮肤的黏附力的大小。从考察巴布膏剂处方组成的角度看, 剥离强度能较好的计量黏附性的大小, 而药典规定的测定方法无法计量。因此本实验中采用了剥离强度作为考察指标。

[2] 祁静. 用正交设计优化巴布剂基质的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2005, 8: 22.

[3] 潘卫三, 李华, 李嘉煜. 中药巴布剂研究的技术难点及解决方案[J]. 中医外治杂志, 2004, 6(13): 3.

[4] 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): 3.

[5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 中华人民共和国国家标准 GS/T4852-2002[S]. 压敏胶粘带初粘性试验方法(滚球法), 2002. 05. 29.

[责任编辑 全燕]

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2005: 附录 9.