

复方辣椒碱巴布剂基质的优选

朱鲲鹏¹, 张岭², 张莉^{2*}, 李丽², 陈莉²

- (1. 中国人民武装警察部队医学院附属医院, 天津 300162;
2. 中国人民武装警察部队医学院药剂学教研室, 天津 300162)

[摘要] 目的: 优选复方辣椒碱巴布剂的基质处方。方法: 采用均匀设计方法, 以黏着力为评价指标, 筛选复方辣椒碱巴布剂基质中胶粘剂(聚丙烯酸钠/甲基纤维素)、赋形剂(明胶)、填充剂(高岭土)、软化剂(蓖麻油)、保湿剂(聚乙二醇 400/甘油)的比例。结果: 巴布剂最优配比组成胶粘剂-赋形剂-填充剂-软化剂-保湿剂(8:8:4:3:5)。结论: 该基质具有良好的涂展性、保湿性且黏着力良好。

[关键词] 均匀设计; 巴布剂; 基质; 辣椒碱

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0048-03

Optimization of Matrix of Complex Capsaicin Cataplastm

ZHU Kun-peng¹, ZHANG Ling^{2*}, ZHANG Li², LI Li², CHEN Li²

- (1. Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Poli & Forles, Tianjin 300162, China;
2. Department of Pharmacy, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the matrix formulation of the complex capsaicin cataplastm. **Method:** The optimal proportion of matrix formulation was selected by uniform design. The adhesion strength was used as test parameters. And the optimal ratios of adhesive (polyacrylic acid sodium/methyl cellulose), excipients (gelatin), filler (kaolin), softener (castor oil) and moisturizer (polyethylene glycol 400/glycerin) were acquired. **Result:** The matrix formulation of the complex capsaicin cataplastm was made with polyacrylic acid sodium/methyl cellulose-gelatin-kaolin-castor oil-polyethylene glycol 400/glycerin (8:8:4:3:5). **Conclusion:** With this optimal matrix prescription better quality cataplastm can be prepared.

[Key words] uniform design; cataplastm; matrix; capsaicin

辣椒碱(capsaicin)是一种天然的植物碱,主要用于镇痛、止痒,其镇痛作用与吗啡等同,但较吗啡作用持久。该药不同于传统的中枢镇痛药(阿片类)和解热镇痛药(非甾类)的作用机制,主要是通过影响神经肽 P 物质的释放、合成和贮藏而起镇痛和止痒作用。局部外用辣椒碱可作用于外周神经轴突,导致来自神经元的 P 物质减少,从而达到抗炎、

镇痛和止痒的目的。辣椒碱在药效上具有比阿司匹林、吗啡等化学药物更为有效的镇痛作用,且无成瘾性,但辣椒碱在外用时部分患者会有烧灼感、刺痛、瘙痒和皮肤潮红等副作用,继续用药这些副作用才会消失^[1-4]。因而在临床上使用辣椒碱外用制剂受到一定的限制。为了减轻其不良反应、增加镇痛效果、扩大使用人群,我们将辣椒碱与蟾酥合用,制备复方辣椒碱巴布剂,在减轻辣椒碱对皮肤刺激性的同时增强其镇痛作用^[5]。为了获得具有较好黏着力的巴布剂,本研究采用均匀设计方法,以黏着力为评价指标,对巴布剂的基质处方进行优化。

1 材料

JA3003 电子天平(中国上海), LC-P45 V2. 30c

[收稿日期] 20101209(007)

[第一作者] 朱鲲鹏, 硕士研究生, Tel: 022-60578849, 022-24375050, 13920230803, E-mail: kunpengzhu2003@yahoo.com.cn

[通讯作者] *张莉, 硕士, 教授, Tel: 022-60578196, E-mail: zhli62tianjin@yahoo.com.cn

1/100 万天平(瑞士 Mettler 公司)。

辣椒碱(纯度 >95%,南京天舒食品添加剂有限公司),蟾酥(山东平邑泰丰药材进出口公司),甘油(中国医药公司天津公司试剂部),聚乙二醇-400(PEG-400,天津天泰精细化学品有限公司),明胶(天津市化学试剂三厂),聚丙烯酸钠(中国医药集团上海化学试剂公司),高岭土(天津市化学试剂三厂),甲基纤维素(西安惠安化工厂),蓖麻油(天津市化学试剂三厂)。

2 方法

2.1 考察因素及水平确定 巴布剂基质主要由胶黏剂、赋形剂、填充剂、软化剂、保湿剂等成分组成。在本处方中胶黏剂为聚丙烯酸钠/甲基纤维素(A),赋形剂为明胶(B),填充剂为高岭土(C),软化剂为蓖麻油(D),保湿剂为聚乙二醇 400/甘油(E),复方镇痛药物辣椒碱和蟾酥为主药(本研究中占 20%),采用均匀设计方法,以成型巴布剂的黏着力($\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$)为指标,对巴布剂基质组成比例进行优选。选用 $U_{10}(10^8)$ 均匀设计表进行试验,各因素及水平见表 1。

表 1 复方辣椒碱巴布剂的基质处方因素与水平

因素	水平									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	2(2/1)	2(1/1)	2(1/2)	4(2/1)	4(1/1)	4(1/2)	6(1/1)	6(1/2)	8(1/1)	8(1/2)
B	1	1	1.5	1.5	2	2	3	3	4	4
C	1	1	2	2	3	3	4	4	6	6
D	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3
E	2(2/1)	2(1/1)	2(1/2)	4(2/1)	4(1/1)	4(1/2)	5(2/1)	5(1/1)	6(1/2)	6(1/1)

根据 $U_{10}(10^8)$ 均匀设计表选择 1,3,4,5,7 列安排实验。将所得实验数据用 SPSS 统计软件进行多元逐步回归分析。

2.2 巴布剂制备 按照上述基质比例,取聚丙烯酸、甲基纤维素、明胶,分别加适量水浸泡,加热使之充分溶胀、混合,然后加入高岭土、甘油、聚乙二醇搅拌均匀,再加入复方镇痛药物和促透剂,充分混匀后,趁热涂布于裱背材料上,放冷后盖衬,切成 $5 \text{ cm} \times 7 \text{ cm}$ 小块,包装、封口。

2.3 黏着力测定 取巴布剂,一端贴于玻璃上,另一端用带钩的铁夹固定,在铁夹挂钩上逐渐增加质量,巴布剂与玻璃脱离时所承受的力即为该样品的黏着力。

2.4 验证性试验 选用巴布剂均匀设计试验中基质最优配比制备 3 批巴布剂,分别测定黏着力。

3 结果

按照均匀试验设计表,以黏着力为考察指标,将所得试验数据用 SPSS 统计软件进行多元逐步回归分析,求得黏着力的回归方程为 $Y = 36.5 + 2.78A + 1.34B - 0.781C - 1.97D - 5.15E$, $N = 10$, $R = 0.9990$, $S = 0.926$, $F = 382.6$ 。上述方程经 F 检验具有统计学意义, $P < 0.05$ 。由方程可知,基质的黏着力与聚丙烯酸钠/甲基纤维素(A)、明胶(B)呈正

相关,与高岭土(C)、蓖麻油(D)、聚乙二醇 400/甘油(E)呈负相关,其中高岭土(C)的影响最小。所以在考察范围内选出含复方镇痛药物为 20% 的巴布剂基质最优配比为胶粘剂(聚丙烯酸钠/甲基纤维素)-赋形剂(明胶)-填充剂(高岭土)-软化剂(蓖麻油)-保湿剂(聚乙二醇 400/甘油)(8:8:4:3:5)(表 2)。

表 2 复方辣椒碱巴布剂基质均匀设计及结果

No.	A	B	C	D	E	黏着力 / $\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$
1	2(1/1)	1.5	2	2	6(1/2)	0.24
2	4(2/1)	2	4	3	5(2/1)	0.43
3	4(1/2)	4	1	1.5	4(1/1)	0.79
4	6(1/2)	1	3	3	2(1/2)	1.03
5	8(1/2)	1.5	6	1.5	2(2/1)	1.23
6	2(2/1)	3	1	2.5	6(1/1)	0.28
7	2(1/2)	4	3	1	5(1/1)	0.50
8	4(1/1)	1	6	2.5	4(1/2)	0.51
9	6(1/1)	2	2	1	4(2/1)	0.88
10	8(1/1)	2	4	2	2(1/1)	1.31

3.2 验证性研究结果 结果表明,按所选最佳基质比例制备的巴布剂外观性状与黏着力良好,具有较

好黏贴强度,不易脱落,剥离时也不会产生疼痛感,制剂处方与制备可行性强。所以复方辣椒碱巴布剂的粘着力以 $0.6 \text{ kg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 为宜。

表 3 验证试验 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	黏着力/ $\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$
20050306	0.64 ± 0.03
20050307	0.63 ± 0.04
20050308	0.59 ± 0.02

4 讨论

基质处方研究是巴布剂研究的基础。巴布剂基质由多种物质组成,各成分性质不同,在基质中的作用也不同,再加上药物本身性质的差异,决定了基质处方组成及加入量的差异。因此,基质处方的组成及其合理配比是制成优良基质的关键^[6]。本研究首先对几种常用巴布剂基质辅料聚丙烯酸钠、甲基纤维素、明胶、阿拉伯树胶粉、羟甲基纤维素钠、西黄耆胶、蓖麻油、高岭土、氧化锌、甘油等进行预筛,进行种类和用量范围的预试。在预试验的基础上,最后确定了对巴布剂成形及黏着力影响明显的几种辅料,并对其用量范围进行预试。

黏着力为纵向剥离单位面积巴布剂所需要的力,一般均用自制的装置测量,为保证研究结果的准确性,通常需要校准。本研究用市售的巴布剂进行比较,发现黏着力定为 $0.6 \text{ kg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 较为适宜,比文献报道的 $0.5 \text{ kg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 稍微大一些^[7]。

均匀设计是近年来解决多因素多水平问题较好的方法,其试验点在考察范围内“均匀分散”,有效减少了试验次数,节约了时间和费用,同时又能获得

对试验对象较全面深入的认识。通过计算机辅助试验设计以及对数据结果的统计分析处理,在制剂的处方筛选以及工艺条件优化等方面得到了广泛的应用^[8]。本试验对基质处方进行均匀设计实验考察,并对试验数据进行回归统计分析,确定了最优处方组成。

[参考文献]

- [1] Wu J, Fang L, Lin Q, et al. Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin[J]. Pain, 2001, 94(1):47.
- [2] 贾维臣,张军. 浅谈辣椒的医疗价值[J]. 实用中医药杂志, 2003, 19(5):274.
- [3] Costa S K, Esquisatto L C, Camargo E, et al. Comparative effect of phoneutria nigriverter spider venom and capsaicin on the rat paw edema[J]. Life Sci, 2001, 69(13):1573.
- [4] 党元野,陈修平,张庆文,等. 辣椒碱的药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4):84.
- [5] 高艳荣,张莉,张磊,等. 蟾酥及其有效成分的药理作用及机制研究进展[J]. 武警医学院学报, 2003, 12(5):406.
- [6] 龚旭初,陈仁寿,吴妮星,等. 新芙蓉膏巴布剂基质配方研究[J]. 中医临床研究, 2010, 2(1):102.
- [7] 王林,陈述坤,付远忠,等. 均匀设计法优选中药“五行散”巴布剂基质配方的研究[J]. 广东药学, 2002, 12(6):34.
- [8] 袁勇,王阳,王新春. 均匀设计在药物制剂研究中应注意的问题[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(7):440.

[责任编辑 全燕]