

天麻钩藤凝胶贴基质配方研究

王晓颖^{*}, 叶梦屏

(福建中医药大学药学院, 福州 350108)

[摘要] 目的: 优选凝胶膏剂最佳基质配方比例, 制备性能优良的天麻钩藤凝胶贴。方法: 采用均匀设计, 以初黏力和剥离强度为指标, 优选最佳空白基质配方, 并对加药成型后的基质做测试。结果: 用 SPSS 软件对数据进行分析, 最佳空白基质配方为聚丙烯酸钠-卡波姆 940-PVP-30-三氯化铝-高岭土-柠檬酸-甘油(6 2 0.5 0.2 4 0.25 45)。加药后基质初黏力和剥离强度较好。结论: 优选的天麻钩藤凝胶贴基质载药量大, 黏着性好, 性能较好。

[关键词] 天麻钩藤凝胶贴; 凝胶膏剂; 基质; 均匀设计

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0023-03

Study on Matrix of Tianmagouteng Cataplasm

WANG Xiao-ying, YE Meng-ping

(Pharmacy Department, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the best matrix's prescription and the techniques of preparation of Tianmagouteng cataplasm. **Method:** The matrix of Tianmagouteng Cataplasm was studied by uniform design and taking adhesive strength and cohesive strength as evaluation indices. **Result:** The best ingredient of the matrix was polyacrylic acid Na-carbopol 940-PVP30-aluminium chloride-kaolin-citric acid-glycerin (6 2 0.5 0.2 4 0.25 45). **Conclusion:** Tianmagouteng Cataplasm with this prescription had great capacity of loading extractive and good viscosity.

[Key words] Tianmagouteng cataplasm; cataplasm; matrix; uniform design

天麻钩藤凝胶贴处方来源于中医经典处方天麻钩藤饮, 由天麻、钩藤、黄芩等中药组成, 经长期临床证实该处方具有良好的降压效果, 现拟将其研制成具有良好透皮效果的中药凝胶膏剂, 以维持恒定血药浓度, 避免传统给药血药浓度峰谷现象, 延长作用时间, 减少用药次数, 从而提高疗效。本试验以聚丙烯酸钠、卡波姆 940、PVP-30、三氯化铝、高岭土、柠檬酸、甘油做为基质原料, 采用初黏力和剥离强度作为指标, 对凝胶膏剂基质组成比例进行了考察, 并对加药成型后的凝胶贴进行了测试。

1 材料

不锈钢测试球(自制); 涂布器(自制); 弹簧秤; 聚丙烯酸钠、卡波姆 940、PVP-30、三氯化铝、高岭土、柠檬酸钠、甘油为分析纯, 水为蒸馏水。所用药材购于福建中医药大学国医堂, 经福建中医药大学药学院中药鉴定教研室杨成梓副教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 空白基质的优选

2.1.1 基质的制备工艺 取处方量的卡波姆 940 加 40 mL 水浸泡过夜使其充分溶胀作为 A 相; 取处方量的 PVP-30 加 5 mL 水溶胀作为 B 相; 取处方量的三氯化铝、柠檬酸加适量水溶解作为 C 相; 取处方量聚丙烯酸钠和甘油搅均后加入处方量的高岭土搅拌均匀后作为 D 相; 将 D 相与 C 相混匀后加入 A 和 B 相, 搅拌均匀, 50 ℃ 水浴中炼合 20 min 后涂布于 30 cm × 5 cm 无纺布上, 在 50 ℃ 烘箱中烘 40 min, 冷却后加盖聚乙烯膜, 密封, 1 周后做相关测试。

[收稿日期] 20100924(001)

[基金项目] 福建省自然科学基金项目(2008J0291); 福建省科技计划项目(2010Y2004)

[通讯作者] * 王晓颖, 硕士, 讲师, 从事中药制剂工艺及新剂型研究, 13960704809, E-mail: wangxy623@yeah.net

2.1.2 初黏力测定 参照《中国药典》(2010 年版)附录 E 贴膏剂黏附力测定法第一法,取一块凝胶膏剂除去防黏层,放置 2 h 后,置于与水平成 30° 的不锈钢板中央,膏面向上,斜面上部 10 cm 和下部 15 cm 用聚乙烯膜覆盖,中间留出 5 cm 膏面,然后将不同规格的钢球自斜面顶端自由滚下,记录可以黏住钢球的质量。

2.1.3 剥离强度测定 参照《中国药典》(2010 年版)附录 E 贴膏剂黏附力测定法第三法,取一块凝胶膏剂,除去防黏层,放置 2 h 后,将背衬平整地固定在试验板上,将供试品黏性面与洁净的聚酯薄膜粘接,用 2 000 g 重压辊在供试品上来回滚压 3 次,以确保粘接处无气泡存在。供试品粘贴后,放置 40 min 后进行试验。将聚酯薄膜自由端对折 180°;把薄膜自由端夹于弹簧秤下端,固定试验板,拉动弹簧秤,记录揭下薄膜所用的拉力,记录 3 次,取平均值。

2.1.4 均匀试验设计与试验结果 采用均匀试验

设计,以初黏力和剥离强度为指标,以聚丙烯酸钠、卡波姆 940、PVP-30、三氯化铝、高岭土、柠檬酸钠、甘油为因素,选用 $U_6(16^{12})$ 表安排试验(表 1),结果如下(表 2)。

表 1 凝胶膏剂基质均匀设计因素水平

水平	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
1	2.5	0.5	0.5	0.2	0.5	0.1	30
2	3	1	1	0.3	1	0.15	31
3	3.5	1.5	1.5	0.4	1.5	0.2	32
4	4	2	2	0.5	2	0.25	33
5	4.5				2.5		...
6	5				3		43
7	5.5				3.5		44
8	6				4		45

注: X_1 : 聚丙烯酸钠, X_2 : 卡波姆 940, X_3 : PVP-30, X_4 : 三氯化铝, X_5 : 高岭土, X_6 : 柠檬酸钠, X_7 : 甘油。

表 2 凝胶膏剂基质均匀设计及结果 ($n=3$)

No.	因素							初黏力/g		剥离强度/N	
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	实测值	理论值	实测值	理论值
1	2.5	0.5	0.5	0.3	3.5	0.25	45	2.059 0	4.210 4	4.80	4.79
2	2.5	0.5	1	0.5	2.5	0.25	44	2.989 8	2.642 0	2.65	2.26
3	3	1	1.5	0.3	1.5	0.2	43	4.104 9	3.726 4	4.70	4.23
4	3	1	2	0.5	0.5	0.2	42	4.105 5	2.158 0	1.37	1.70
5	3.5	1.5	0.5	0.3	3.5	0.15	41	2.989 8	3.242 4	3.72	3.67
6	3.5	1.5	1	0.5	2.5	0.15	40	2.037 0	1.674 0	1.18	1.13
7	4	2	1.5	0.3	1.5	0.1	39	2.984 0	2.758 4	1.57	3.10
8	4	2	2	0.5	0.5	0.1	38	0.133 4	1.190 0	0.59	0.57
9	4.5	0.5	0.5	0.2	4	0.25	37	4.105 5	2.937 6	3.82	3.67
10	4.5	0.5	1	0.4	3	0.25	36	0.447 6	1.369 2	0.59	1.13
11	5	1	1.5	0.2	2	0.2	35	2.989 8	2.453 6	5.00	3.10
12	5	1	2	0.4	1	0.2	34	0.064 4	0.885 2	0.00	0.57
13	5.5	1.5	0.5	0.2	4	0.15	33	2.989 8	1.969 6	2.45	2.54
14	5.5	1.5	1	0.4	3	0.15	32	0.444 5	0.401 2	0.88	0.00
15	6	2	1.5	0.2	2	0.1	31	0.447 6	1.485 6	0.59	1.97
16	6	2	2	0.4	1	0.1	30	0.063 0	- 0.082 8	0.00	- 0.56

2.1.5 结果分析 将试验结果输入计算机,利用 SPSS 软件分别对初黏力和剥离强度进行多元逐步回归分析,引入临界值 $F_1 = 0.05$,剔除临界值 $F_2 = 0.10$,结果黏着力回归方程为: $Y = - 0.469 0 + 0.242X_7 - 6.632X_4$,复相关系数 $R = 0.760$, $F = 8.880$, F 检验 $P < 0.05$,方程具有显著意义,把处方

中相关分量代入回归方程,求得各处方初黏力理论值,将理论值与实测值进行 t 检验,结果无显著性差异,说明方程拟合度高。但只有 X_7 , X_4 纳入方程, X_4 取最小值, X_7 取最大值,其他因素未纳入方程,说明各因素间可能存在交互作用。于是,将各项交互作用纳入考察因素,回归后得方程: $Y = - 10.052 -$

$1.795X_1X_4 + 0.291X_1X_5 + 1.128X_1X_6 + 1.629X_2X_4 + 10.609X_2X_6 - 0.012X_2X_7 + 3.513X_3X_4 + 0.725X_3X_5 - 2.248X_4X_5 + 0.005X_7X_7$, 其中 $X_2X_6, X_3X_4, X_4X_5, X_1X_4, X_2X_4, X_1X_6$ 项系数绝对值较大, 说明交互作用影响较明显。根据前面 X_4 取最小值, X_7 取最大值的结果, X_3 最小值, X_1, X_2, X_5, X_6 取最大值。

同样方法处理剥离强度数据, 结果回归方程为:
 $Y = -4.515 + 0.282X_7 - 11.267X_4, R^2 = 0.887, F = 23.975$, F 检验 $P < 0.01$, 方程具有显著意义, 理论值与实测值无显著性差异, 说明方程拟合度高。只有 X_7, X_4 进入方程, X_4 取最小值, X_7 取最大值, 其他因素未纳入方程。进一步考察各因素间交互作用后得方程: $Y = 0.495 - 0.409X_1X_4 - 0.019X_1X_5 + 0.565X_1X_6 + 9.550X_2X_4 + 19.168X_2X_6 - 0.125X_2X_7 - 9.114X_3X_4 + 0.520X_3X_5 - 4.389X_4X_5 + 0.004X_7X_7$, 其中 $X_2X_6, X_3X_4, X_4X_5, X_2X_4$ 项系数绝对值较大, 说明交互作用影响较明显。根据前面 X_4 取最小值, X_7 取最大值的结果, X_2, X_3, X_5, X_6 取最大值。

综合考虑以上各影响因素, 拟定最佳空白基质处方为: 聚丙烯酸钠 6 g, 卡波姆 940 2 g, PVP-30 0.5 g, 三氯化铝 0.2 g, 高岭土 4 g, 柠檬酸 0.25 g, 甘油 45 g。

2.1.6 验证试验 按照上述最佳处方用量, 按 **2.1.1** 项下基质制备工艺制备 3 批凝胶膏剂空白基质, 并照 **2.1.2** 和 **2.1.3** 项下方法测定初黏力和剥离强度, 每个数据为 3 个样品测定的平均值, 结果(表 3)说明优选的处方和工艺重现性好。

表 3 空白基质处方验证试验

No.	初黏力/g	剥离强度/N	外观描述
1	4.105 5	2.74	白色, 细腻, 柔软, 黏着力好
2	4.105 5	2.65	白色, 细腻, 柔软, 黏着力好
3	4.105 5	2.74	白色, 细腻, 柔软, 黏着力好

2.2 天麻钩藤凝胶贴成型试验及结果 用最佳空白基质处方 1/2 量加入天麻钩藤处方浸膏 10 g 及浸

膏量 5% 的氮酮, 按 **2.1.1** 项下方法制备, 1 周后按 **2.1.2** 及 **2.1.3** 项下方法进行初黏力和剥离强度测试, 每个数据为 3 个样品测定的平均值, 结果(表 4)表明该凝胶膏剂成型性好, 初黏力和剥离强度都较好。

表 4 天麻钩藤凝胶贴成型试验

样品批号	初黏力/g	剥离强度/N	外观描述
4	4.105 5	2.55	棕色, 细腻, 柔软, 黏着力好
5	4.105 5	2.65	棕色, 细腻, 柔软, 黏着力好
6	4.105 5	2.55	棕色, 细腻, 柔软, 黏着力好

3 讨论

空白基质与加药后的基质在初黏力和剥离强度这 2 项指标上相差不大, 说明该中药浸膏与基质的适应性良好。

在涂布基质的过程中, 由于基质粘稠, 搅拌后里面有一些气泡存在, 尝试加热排除及真空排除, 但效果不十分理想, 有待进一步解决, 以确保药量的准确及外观的良好。

天麻钩藤凝胶贴属于中药复方凝胶膏剂, 考察成型工艺时, 药量的投入参考天麻钩藤饮口服剂量, 并在药材的提取过程中经过相关工艺考察, 促透剂的用量参照已发论文研究结果, 以 5% 的氮酮对天麻、钩藤的促透效果最好^[1-3]。关于天麻钩藤凝胶贴的透皮效果及渗透率等问题将进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 王晓颖, 叶梦屏. 3 种促透剂对钩藤体外透皮吸收的影响[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(7): 623.
- [2] 王晓颖, 陈丹, 李孝栋, 等. 不同浓度氮酮对天麻体外透皮吸收的影响[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(3): 39.
- [3] 王晓颖, 张金俊, 叶梦屏. 3 种促透剂对天麻体外透皮吸收的影响[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(1): 33.

[责任编辑 仝燕]