

颈瘤康贴膏剂成型工艺研究

何群¹, 郭建生², 黄海兵¹, 罗沛¹, 陈光宇¹

(1. 湖南中医药大学中药药剂学重点学科; 2. 湖南中医药大学中药现代化实验室, 长沙 410208)

[摘要] 目的: 探索颈瘤康贴膏剂的最佳成型工艺, 以论证该制剂工艺的可行性及合理性。方法: 以赋形性、黏附性、柔软性、膜残留性、涂展性、均匀性、皮肤跟随性为评价指标, 采用单因素及正交设计试验法, 对实验结果作等级一致性检验, 选择最优成型工艺参数。结果: 制剂配方中以浸膏与辅料按 1:2 比例混匀, 辅料各成分配比为聚乙烯醇 海藻酸钠 甘油 CMC-Na 0.5 2 1 0.8 为宜, 成型工艺条件以超声法排气, 50℃ 常压加热干燥 2.5 h, 含水达 30%, 炼合最佳。结论: 颈瘤康贴膏剂成型工艺合理、可行, 适用于工业化生产。

[关键词] 颈瘤康贴膏剂; 成型工艺; 正交设计试验法; 等级一致性检验

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)09-0025-04

Study on Molding Technology Test of Jingliukang Cataplasmata

HE Qun, GUO Jiang-sheng, HUANG Hai-bing, LUO Pei

(1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine and Drug Traditional Chinese Medicinal Pharmaceutics Key Subjects; 2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine and Drug Modernization Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Drug, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** The goal exploring optimal molding technology for Jingliukang cataplasmata, for demonstrated the feasibility and the Rationality of preparation technology. **Method:** Using the Tax shape sex, Sticky attach to nature, Softness, Residues of membrane, Extension, Uniformity, skin follow as the targets, Used single factor and Orthogonal design test method, the experimental results has been tested of grading consistency, choose the best molding Technology parameters. **Result:** In preparation formula mix the extract with the accessories by 1:2 ratio, the Accessories of Ratio of each component is PVA Sodium alginate Glycerol CMC-Na 0.5 2 1 0.8 is appropriate ratio, the best condition of Molding Technology is ultrasound exhaust, adding 15mL water so that the water content of 30%. **Conclusion:** The molding technology test of Jingliukang cataplasmata is reasonable, feasible, applied to industrial production.

[Key words] Jingliukang Cataplasmata; molding technology; Orthogonal design test method; Grading consistency test

颈瘤康贴膏剂原方由川芎、薄荷、土贝母等 7 味中药组成, 临床采用内服兼外敷的方法治疗弥漫性、多发性、结节性甲状腺肿瘤, 煎汤内服具良好的软坚散结, 活血化瘀作用, 疗效肯定, 但原外敷剂型为黑

膏药, 疗效不明显, 故作者将其改为复合型水凝胶贴膏剂用于临床, 疗效显著。这种剂型载药量高(基质用量少), 药物与基质易分散混匀, 稳定性好, 特别适合中药提取物, 其同类研究报道目前还不多^[1-3]。为筛选本贴膏剂最优的成型工艺, 使其适合于工业化生产, 在按《中国药典》一部贴膏剂质量标准逐项检查, 结果皆符合规定的基础上, 本文进一步以外观、柔软性、膜残留性、涂展性、均匀性、皮肤跟随性为评价指标, 采用单因素及正交设计试验法, 对实验结果

[收稿日期] 20100202(002)

[第一作者] 何群, 药剂学教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 剂型与疗效的研究。Tel: 0731-88458231, 0731-85381780, 13974930514, E-mail: hequn88@126.com

作等级一致性检验, 选择最优成型工艺参数, 以使该贴膏剂成型工艺更趋成熟, 更加完善。

1 材料

颈瘤康贴膏剂组方中药材皆购自金沙大药房, 经我院周日宝教授鉴定符合《中国药典》2005 年版有关规定; 聚乙烯醇-124(湘中地质实验研究所); 海藻酸钠(上海化学试剂采购供应站试剂厂); CMC-Na(上海化学试剂采购供应站试剂厂); 氮酮(天津科密欧化学试剂研究中心); 其他试剂皆为分析纯。MA110 型电子分析天平(上海第二天平仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 颈瘤康贴膏剂提取物制备研究

2.1.1 颈瘤康贴膏剂提取物制备基本方法 处方中川芎、薄荷挥发油并与冰片一同制成包合物, 提油剩药渣与土贝母、山慈菇一并水煎、浓缩、干燥成干浸膏, 蜈蚣、急性子粉碎成 20 目筛, 醇提、浓缩、干燥成干浸膏。

2.1.2 川芎、薄荷挥发油并与冰片制成包合物的研究结果 以包合物收率、含油率、油转移率为指标, 采用研磨法制备川芎、薄荷挥发油与冰片-CD 包合物, 最佳工艺参数为: 挥发油与冰片-CD 1:4, 研磨时加水量为-CD 的 6 倍量, 研磨时间为 40 min。经 3 批验证试验得油转移率平均值为 68.44%。

2.1.3 水提、浓缩及干燥工艺研究结果 提油剩药渣与土贝母、山慈菇一并水煎, 浓缩、干燥成干浸膏, 以浸膏得率、阿魏酸含量为评价指标, 采用正交设计试验优选工艺参数: 药材不粉碎, 提取 3 次, 浸泡 2 h, 每次加水量为药材量的 10, 8, 6 倍量, 煎煮时间 2.0, 1.5, 1.0 h, 水提液 80℃ 以下减压浓缩至密度为 1.35 左右, 再 60℃ 以下真空干燥制成干浸膏粉。

2.1.4 醇回流、浓缩及干燥工艺研究结果 以醇浸膏得率、总氮含量为评价指标, 采用正交设计试验优选蜈蚣、急性子醇回流工艺参数: 药粉过 10 目筛, 加 4 倍量 40% 乙醇浸泡 0.5 h, 回流 1 h, 同法提取 2 次, 70℃ 以下减压浓缩至密度为 1.35 左右, 再 50~60℃ 以下真空干燥制成干浸膏粉。

2.2 颈瘤康贴膏剂成型工艺的研究

2.2.1 基质种类及配比的选择 贴膏剂基质的选择需具备以下条件: 对主药疗效、稳定性无影响, 无副作用, 有适当的黏性、弹性和舒适性, 不在皮肤上残留, 能与皮肤紧密接触以发挥治疗作用, 能保持贴

膏剂的形状, 不因汗水作用而软化; 在一定时间内稳定并具有保湿性; 对皮肤无刺激性, 无过敏反应; pH 符合一定要求。贴膏剂是由黏合剂、保湿剂、交联剂、填充剂等物质组成, 各成分性质不同, 在基质中作用亦不同, 因此基质种类、组成、各成分加入量、配比等对基质成型性影响很大。在文献调研和预试验的基础上, 发现^[1]以聚乙烯醇-海藻酸钠-甘油 CMC-Na 0.5:2:1:0.8 为最优, 故本文选用此套基质种类与配比, 对其他影响因素作正交设计试验考察。

2.2.2 基质 pH 的确定 根据文献报道^[1], CMC-Na 浓度为 1% 时 pH 6~8, 海藻酸钠浓度为 1% 时 pH 5~8, 聚乙烯醇浓度为 4% 时 pH 5~8, 故本基质 pH 定为 pH 5~8, 加入本方中药提取物基本上保持不变。

2.2.3 成型工艺基本方法及工艺路线 按照基质配方设计的基质种类与用量、配比, 将海藻酸钠和甘油混合均匀后加入适量的水, 再加入已溶胀好的聚乙烯醇和 CMC-Na 混合基质中, 充分搅拌, 均匀加入干浸膏, 置水浴上, 50℃ 搅拌 40 h, 充分炼合^[1-3], 再将挥发油和冰片的包合物用 95% 乙醇分散, 倒入药膏中, 搅拌 10 min, 充分混匀, 排气泡, 置干燥箱中干燥, 测其含水量。将干燥好的贴膏剂, 摊涂至具黏胶层的背衬材料(类似创可贴)上, 每片 3 g 半径为 3 cm, 厚度为 0.5 cm, 分割, 覆膜, 即得。

2.2.4 成型工艺正交设计试验 根据初步实验结果及文献报道, 对成型工艺影响较大的因素: 基质混合时加入水量、排气泡方法、干燥方法及温度、干燥时间进行考察, 每个因素取 3 个水平, 见表 1, 用 $L_9(3^4)$ 正交设计试验表安排实验, 见表 2。

表 1 成型工艺正交设计试验因素水平

水平	A 干燥时间/h	B 排气方法	C 干燥方法	D 含水量/%
1	1.5	超声	鼓风干燥 60	10
2	2.5	减压	减压干燥 50	20
3	3.5	超声和减压	加热干燥 60	30

2.2.5 考察指标

2.2.5.1 [赋形性] 试验方法^[5] 分别将 9 组贴膏剂每组中随机取 1 片作为供试品, 置 37℃, 相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中, 30 min, 取出, 用夹子将供试品固定在一平整钢板上, 钢板与水平面的倾斜角为 60°; 放置 24 min, 重复试验 3 次, 27 份供试品膏面无流淌现象, 皆符合《中国药典》有关规定, 无法

分等级。
2.2.5.2 [黏附性] 黏附力测定法^[5] 按第一法(初黏力的测定), 分别将 9 组贴膏剂每组中随机取 3 片作为供试品, 采用斜坡滚球测定, 即将一不锈钢

球从置于倾斜板上的供试品黏性面滚过, 根据供试品黏性面能够黏住的最大球号钢球, 评价其初黏性的大小, 27 片供试品皆符合《中国药典》有关规定, 但组与组间有重复, 分不出 9 个等级。

表 2 成型工艺正交设计试验结果等级的一致性检验分析

试验组	考察指标					统计学分析	
	柔软性	膜残留性	涂展性	均匀性	皮肤跟随性	等级和 R_i	R_i^2
$A_1 B_1 C_1 D_1$	1	4	1	1	4	11	121
$A_1 B_2 C_2 D_2$	2	1	2	3	6	14	196
$A_1 B_3 C_3 D_3$	3	2	8	7	9	29	841
$A_2 B_1 C_2 D_3$	7	9	9	5	8	38	1 444
$A_2 B_2 C_3 D_1$	9	7	3	6	7	32	1 024
$A_2 B_3 C_1 D_2$	8	8	4	9	5	34	1 156
$A_3 B_1 C_3 D_2$	6	6	5	4	3	24	576
$A_3 B_2 C_1 D_3$	4	5	7	8	1	25	625
$A_3 B_3 C_2 D_1$	5	4	6	2	2	19	361

2.2.5.3 柔软性 该项指标系感官感觉打分, 由柔软性适中至差排成 9 ~1 个等级。

2.2.5.4 膜残留性 取成型贴膏剂 5 片, 180 度剥离后残留在聚乙烯膜上的量, 残留量由少至多按等级排列, 排成 9 ~1 个等级。

2.2.5.5 涂展性 用剥离棒涂展时, 抛锚性好, 膏体均匀不断条为佳, 凭感官感觉打分按等级排列, 排成 9 ~1 个等级。

2.2.5.6 膏体均匀性 所制备的膏体均匀细腻, 无颗粒状胶团, 无气泡, 凭感官感觉打分按等级排列, 排成 9 ~1 个等级。

2.2.5.7 皮肤追随性 将成型贴膏剂贴于手腕背部, 用力甩 10 下不脱落, 由不脱落至易脱落按等级排列, 排成 9 ~1 个等级。对可排列成 9 个等级的评价指标进行等级一致性检验(目的是看看是否能找出最优的一组), 结果见表 2, 再用直观分析法验证, 见表 3。

2.2.6 颈瘤康贴膏剂成型工艺试验研究结果分析

将表 2 中数据代入公式 $S = R_i^2 - (R_i)^2/n$ 及 $S^2 = 12 S/m n(n+1)$ 中, 对本实验 $m=5, n=9$, 得 $S = 668.9, S^2 = 17.84$; 又 $F_{0.05(8)} = 15.51$, 可知 $S^2 > F_{0.05(8)}$, 进而 $P < 0.05$ 。检验结果有统计意义, 可认为其等级有一致的倾向, 即各组柔软性、膜残留性、涂展性、膏体均匀性、皮肤追随性几方面有显著性差异, 由实验结果可知: 以 $A_2 B_1 C_2 D_3$ 等级和 R_i 最大, 即采用超声法排气泡、50 减压干燥 2.5 h, 基质混合时加入水使含水量达 30%, 等级

和 R_i 最大, 成型效果优于其他组。

为从另一个角度评价成型效果, 可采用其他的统计分析方法验证, 由于本正交设计试验评价指标属非定量变量、计数资料, 也可选用直观分析方法, 设上述每个评价指标在综合指标中所占百分比为: 柔软性 10%、膜残留性 30%、涂展性 20%、膏体均匀性 10%、皮肤追随性 30%, 则正交设计试验直观分析结果见表 3。

表 3 成型工艺正交设计试验结果直观分析

试验号	A	B	C	D	综合评分 /%
1	1	1	1	1	61
2	1	2	2	2	52
3	1	3	3	3	88
4	2	1	2	3	97
5	2	2	3	1	85
6	2	3	1	2	94
7	3	1	3	2	91
8	3	2	1	3	79
9	3	3	2	1	61
K_1	201	249	234	207	
K_2	276	216	210	237	
K_3	231	243	264	264	
R	25	11	18	19	
SS _T	950	206	488	542	
MS	475	103	244	271	
F	4.612		2.37	2.63	

根据表 3, 经方差分析, A 因素 $F_{0.05(2,2)} =$

4. 612; 本实验无空白列, B 因素 SS 最小, 所以作为误差项, 各因素水平皆无显著性差异(均无统计意义), 可取任意水平, 根据等级一致性检验结果, 得知: 4 种因素中干燥时间对贴膏剂成型性影响最大, 其次是基质混合时加入水量、干燥方法, 排气泡方法对贴膏剂成型性影响最小, 故确定 $A_2 B_1 C_2 D_3$, 即采用超声法排气泡, 50 常压加热干燥 2.5 h, 基质混合时加入水使含水量达 30% 最优。

3 小结与讨论

川芎、薄荷挥发油及冰片制成 β -CD 包合物的目的—是为了减少挥发油的损失, 二是这些油性挥发性成分制成 β -CD 包合物, 使亲水性增加, 能均匀分散在水凝胶贴膏剂复合型基质中, 三是 β -CD 包合物起到赋型作用, 改善贴膏剂成型性。虽然油转移率为 68.44%, 但贮存期间(6 个月)这些挥发性成分保留量要远远大于不包含($P < 0.001$), 稳定性可达到中药、天然药物新药稳定性有关规定。况且, 实际生产中不用石油醚洗除未包进去的挥发性成分, 提取的挥发油皆在贴膏剂中发挥芳香走窜, 促进透皮吸收的作用。

经过正交设计试验的优选, 颈瘤康贴膏剂基质制备工艺的最优条件是贴膏剂采用超声排气, 50 常压干燥 2.5 h, 混合基质加入水使含水量达 30%, 成型性最佳。

在搅拌炼合过程中, 搅拌速度对膏体的物理性状影响不容忽视, 速度过快不但会给膏体中带来很

多气泡, 而且由于剪切力的作用会造成膏体黏性降低; 速度太慢, 膏体不易混合均匀。参考文献中单因素试验比较结果, 本实验选择搅拌速度以 $1\ 250\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 为佳^[4]。

贴膏剂的骨架、黏合剂和保湿剂 3 部分的组成和配比随药物不同应进行适当的调整, 其中聚乙烯醇为必需成分^[2]。

贴膏剂基质中含有多种水溶性高分子化合物, 在制备过程中要特别注意混合方法, 搅拌时间及水浴温度, 水溶性高分子化合物搅拌时应注意剪切速率不能过大, 否则其相对分子质量降低后黏性达不到 $100\ \text{CPa}\cdot\text{S}$ 。尤其注意高分子化合物的添加方法, 选择适当的添加方法是制成贴膏剂的关键。

[参考文献]

- [1] 庄桂霞, 袁学勤, 胥云. 颈舒巴布剂制备工艺的研究[J]. 中医外治杂志, 2004, 13(6): 6.
- [2] 张剑飞, 边际. 巴布剂贴膏基质的工艺研究[J]. 山东医药工业, 2001, 25(6): 3.
- [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, 13(3): 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): 9.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 : 贴膏剂: 9.

[责任编辑 仝燕]

本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿, 请登录本刊网站 [www. syfjxzz. com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员, 登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后, 如录用, 请按通知要求交纳论文发表费。(见本刊稿约 7 投稿及缴费)