

中药巴布剂研究思路与方法

刘淑芝*, 郭春燕, 金日显

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:** 探讨中药巴布剂研究思路与方法。**方法:** 结合作者的实验研究与体会, 对基质处方设计思路, 基质原料选择方法, 基质配方研究, 以及基质的成型工艺, 制剂的成型工艺, 影响成型工艺的因素进行讨论。**结果:** 形成的研究思路和方法对中药巴布剂的研究具有一定的参考价值。

[关键词] 中药巴布剂; 基质配方; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)05-0062-03

1 概述

巴布剂是一种由高分子聚合物为主要基质材料组成的外用贴膏剂^[1]。20 世纪 80 年代初, 引入我国。由于相关的文献资料缺乏交流, 巴布剂的研究几乎是个空白。究其原因, 可能与下列因素有关:

(1) 基质因素: 巴布剂基质所用主要原料均为高分子聚合物, 其中主要原料国内同类品种缺少药用规格。(2) 设备因素: 巴布剂所用设备国内尚无定型产品, 因而, 影响了其产业化发展。(3) 国内贴膏剂市场活跃, 虽然存在过敏性, 刺激性问题, 但疗效确切, 仍然被广泛使用。使这一剂型虽引进多年却无大的发展^[2]。巴布剂普遍受到关注是在 20 世纪 90 年代中期, 对巴布剂的基质配方、制备工艺、透皮吸收, 以及

[收稿日期] 2006-08-15

[通讯作者] * 刘淑芝, Tel: (010) 84043227

设备和品种的研究,取得了可喜的成绩。

2 中药巴布剂的特点

巴布膏剂系指药材提取物、药材或和化学药物与适宜的亲水性基质混合后,涂布在背衬材料上制成的贴膏剂^[3]。具有如下特点:保湿性强,与皮肤的相容性、亲和性、透气性好,贴着舒适。载药量大。适合中药用药量大的特点。耐老化、可以反复揭帖,随时中止给药,用药安全。刺激性、过敏性小,增加患者的依从性,方便治疗。无有机溶媒污染,符合环保要求。

3 中药巴布剂基质配方和制备工艺研究思路探讨

中药巴布剂要解决的关键技术难题是膏体粘弹性。目前,有的品种仍然存在粘弹性不够,稳定性差,制剂经长时间放置后,膏体因失水而硬化,或因贴敷时吸收皮肤汗液而失去粘性。分析原因,主要与基质配方和制备工艺有关。下面就个人的研究体会做初步探讨。

3.1 基质原料选择 巴布剂基质原料的选择,是巴布剂基质配方研究的重要环节。实验表明:原料的不同品种,不同规格,不同产地,甚至不同厂家生产的同一品种,均对巴布剂基质的成型影响很大^[4]。因此,原材料选择合适与否,关系到巴布剂产品的质量。在巴布剂的基质配方中,大量使用高分子聚合物,聚合物分子量对成型后基质的性质有很大的影响,分子量大,基质的刚性较强,但黏附性差,分子量过小,则基质过软,赋型性不好。所以,选择原料要注意品种,也要明确规格。如:聚丙烯酸钠有分子量的问题,聚乙烯醇有醇解度的不同,羧甲基纤维素钠有粘度、醚化度的区别,要通过实验研究,选出最佳的规格,有些时候不是一种规格就能解决问题的,需要多种规格配合使用,才能收到满意效果。

3.2 基质配方研究 基质处方研究是巴布剂研究的基础,是巴布剂研究的核心内容。当然,前提是要有优质的原料。只有配方合理,才能发挥原料的优势,配方不当,则制备不出好的基质膏体。巴布剂基质是由粘性剂、保湿剂、骨架材料、交联剂等物质组成,各成分性质不同,在基质中的作用不同,决定了加入量的差异^[5]。因此,各种物质的合理配伍、配比,是制成优良基质的关键。从近几年文献报道看,基质配方研究主要围绕着粘性剂,骨架材料,保湿剂的配比展开,也有对填充剂,交联剂的选择研究。需要引起注意的是:基质配方研究要恰当选择评价指

标和实验方法,从外在的物理性状到内在的对药物的释放特性,综合评价,所选择的配方配比才能科学合理。目前多采用正交实验设计或均匀设计法,以膏体的粘着性能为评价指标,进行基质配方配比的筛选,用体外透皮实验来筛选合适的透皮吸收促进剂,并揭示其透皮特性^[6,7]。

3.3 制备工艺及其影响因素研究 巴布剂的制备工艺研究主要包括:基质的成型工艺和制剂的成型工艺。中药巴布剂的制备工艺还包括了药材的提取、纯化,制成一定稠度的浸膏,以便用于中药巴布剂的制备。哪一个工艺环节处理不好,都会影响产品质量。

3.3.1 基质的成型工艺 基质作为药物的载体,在外用贴膏剂中至关重要。影响基质优劣的因素除原料的影响、配方、配比的影响以外,制备工艺亦是主要影响因素之一。它包括各种原料间的组合,组分间的添加顺序,各种成分的添加方式,机械强度的影响以及膏体炼和温度、时间的影响等等^[8]。

3.3.2 制剂的成型工艺 中药用于临床多以复方的形式,中药外用贴膏剂又以大复方居多,药味多、成分复杂,提取方法各异。中药浸膏、中药中挥发性成分等对成型的影响十分重要。因此,基质成型后,制剂的成型也不容忽视。影响中药巴布剂制剂成型工艺因素包括:①中药粉末或提取物与基质的添加顺序。②基质与药物合理的比例关系。③不同药物成分的成胶条件。④中药提取物的性状等等。

3.3.3 影响成型工艺的因素

①膏体含水量对成型的影响:水作为巴布剂的湿润剂在制剂中起着介质的作用,高分子材料通过水溶胀,溶解,并产生粘性。但含水太高或太低都会产生不良影响,一般情况下,中药巴布剂的含水率以30~60%较适宜^[8]。具体含水量视巴布剂的制备方法、成胶条件而定。

②膏体含药量对成型的影响:由于中药成分复杂,一般很难提纯,多以稠浸膏形式入药。中药巴布剂最适宜的载药量需通过实验确定,含药太高,赋型性差,影响制剂的成型和稳定性。含药太低,造成基质浪费且成本提高。笔者通过实验研究认为,含药量(指中药稠膏)以不高于30%为宜。

③搅拌速度和时间对成型的影响:在基质和制剂的成型工艺中,通过搅拌炼和的方式使膏体均匀混合并成胶,搅拌速度、时间对膏体影响较大。速度

太快, 时间太长, 一方面会带进大量气泡, 同时, 长时间搅拌, 由于持续的剪切力会破坏膏体形成的氢键而使粘度下降。速度太慢, 膏体不易混合均匀。一般在 20~ 40 min 即可, 可以根据药料量来决定。

④搅拌炼和温度对成型的影响: 搅拌炼和的温度对成型影响较大, 温度高, 膏体形变较快, 容易混合均匀, 但会使膏体粘性下降。一般膏体搅拌时的温度以不高于 50 ℃为佳。

⑤各组分添加顺序对成型的影响: 巴布剂基质组成中, 有合成的或半合成高分子聚合物, 亦有作为稀释剂的无机物, 其理化性质的不同需要合理的添加顺序, 否则, 直接影响巴布剂膏体的状态。有研究认为添加顺序应先将其它赋性剂、稀释剂混合后, 再加粘性剂。基质制成后, 再加中药提取物, 挥发性成分最后加。

⑥工艺条件对膏体流变学特性的影响: 巴布剂基质组成中, 有多种高分子物质, 它们在水中溶胀, 溶解, 并形成高粘度凝胶, 稳态下呈半固体状态, 但在膏体制备过程中, 需以搅拌炼和方式施以外力, 以使膏体变形, 流动达到各组分均匀分布, 这就涉及到所使用的机械能及力学性质对流变性的影响。在搅拌炼和过程中, 搅拌时间, 温度, 速度都是影响基质膏体粘弹性的因素, 而膏体的粘弹性恰是巴布剂的重要的物理特性, 笔者采用流变仪测定巴布剂膏体的流变学特性, 通过试验探索其变化规律及剪切力对膏体流变学特性的影响, 测得不同频数下的复黏度 η^* , 复弹性 G^* , 弹性模量, 粘性模量 G'' 及损失因子 $\tan \alpha$ 。从而证明, 所优选出的基质配方和制备工艺条件, 对膏体流变学特性无明显影响。在设定的工艺条件下不影响粘弹性。提示了合理的制备工艺应该对制剂的粘弹性不产生影响。

⑦制备方法: 巴布剂组方较复杂, 不同产品有不同配方, 自然有不同制法。在近几年的专利和各种杂志报道的文献中, 公开了一些基质配方和制备工艺, 从中可以看到, 不同的配方有不同的制法, 因此, 巴布剂至今尚无统一的制法。但工艺流程大致相近。巴布剂的制备工艺与贴剂类似: 按基质配方先配制基质, 然后将中药提取物或有效成分溶解或均

匀分散在配制好的基质中, 涂布在衬布上, 再覆盖防黏层。有的涂在防黏层上。再覆盖衬布。

4 中药巴布剂的质量和剂型评价

中药巴布剂是外用贴剂, 它首先应当能贴敷。只有膏体与皮肤有良好的密着性和黏附性, 并具有药物释放和透皮吸收性能, 才能使药效得以发挥。因此, 经皮给药的剂型特点要求它贴敷性好, 保湿性强, 对皮肤无刺激性、过敏性, 安全有效。要满足临床需要, 除了对剂型进行系统评价, 还需建立质量评价系统。

5 中药巴布剂发展前景展望

随着中药巴布剂研究的日益深入, 辅料品种的不断增多, 以及新技术的使用, 中药巴布剂存在的问题已经得到改善, 制剂质量有了很大的提高, 从基质原料的国产化, 到生产设备的研制和改造, 都有长足进步。收到可喜成绩。新设备, 新产品不断问世, 我们高兴地看到, 中药巴布剂作为经皮给药剂型正在得到广大医患人员的认同, 市场前景十分广阔。中药巴布剂的研究开发热已经形成, 它潜在的巨大市场将被开发, 它所产生的经济和社会效益不可限量。

[参考文献]

- [1] 日本公定书协会. 第十二改正日本药局方解说书[M]. 东京: 广川书店, 1991. A136-141.
- [2] 刘淑芝, 费虹, 汤亚池, 等. 中药巴布剂研究概况[J]. 国外医学中医中药分册, 1997, 19(5): 13-16.
- [3] 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 9.
- [4] 刘淑芝, 费虹, 郭春燕, 等. 均匀设计法优选中药巴布剂基质配方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(1): 17.
- [5] 陈穗, 陈胜辉, 曾婷婷. 均匀设计法在筛选巴布膏剂基质处方中的应用[J]. 海峡药学, 1998, 13(2): 13-14.
- [6] 冯永辉, 买昭文, 屈巧先. 杏钱巴布膏剂基质筛选[J]. 西北药学杂志, 2002, 17(3): F003.
- [7] 马云淑, 刘月圆. 黄连解毒巴布膏剂的研制与体外透皮吸收研究[J]. 云南中医学院学报, 2002, 25(3): 31-33.
- [8] 刘淑芝, 费虹, 汤亚池, 等. 中药巴布膏剂制备工艺的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 9-11.