

三黄散瘀巴布剂的基质配方优选

尹华*

(浙江中医药大学药学院,杭州 310053)

[摘要] 目的:优选三黄散瘀巴布剂的基质配方。方法:以巴布剂的外观性状和黏力为评价指标,采用单因素试验和正交试验优选三黄散瘀巴布剂的基质配方。结果:三黄散瘀巴布剂的较优基质配方为 NP-700-K90-甘油(0.5:0.4:6)。取大黄、黄芩合提浓缩液加入卡波姆-u10NF 得质量浓度 0.02 g·mL⁻¹ 溶液,溶胀过夜,作为 A 相,将聚丙烯酸钠 0.5 g 和聚乙烯吡咯烷酮 0.4 g 加入到 6 g 甘油中作为 B 相,将三氯化铝和柠檬酸加入到水中作为 C 相,黄柏单提浓缩液作为 D 相,将上述 4 相按 A-B-C-D(10:3:3:5)充分混合搅匀,搅拌 15 min,涂布,盖上防黏层。结论:所优选三黄散瘀巴布剂的基质配方简单、稳定,可推广于大生产应用。

[关键词] 三黄散瘀巴布剂;基质配方;单因素试验;正交试验

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0024-04

Optimization of Matrix Formulation of Sanhuang Sanyu Cataplasms

YIN Hua*

(College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] Objective: To optimize matrix formulation of Sanhuang Sanyu cataplasms. Method: Taking appearance and adhesion of cataplasms as evaluation indexes, matrix formulation of Sanhuang Sanyu cataplasms was optimized by single factor test and orthogonal test. Result: Optimized matrix formulation of Sanhuang Sanyu cataplasms was NP-700-K90-glycerol (0.5:0.4:6). 0.02 g·mL⁻¹ solution was received by adding carbomer-u10NF into mixed extraction concentrated liquid of *Rheum palmatum* and *Scutellaria baicalensis*, swelling overnight, as A phase, 0.5 g sodium polyacrylate and 0.4 g PVP were added to 6 g glycerol as B phase, aluminum chloride and

[收稿日期] 20120711(009)

[基金项目] 浙江省科技厅科技计划项目(2007C23020);浙江省中药现代化专项资金项目(浙财企字[2008]268号);浙江省中医药管理局项目(2006C038)

[通讯作者] *尹华,学士,教授,博士生导师,从事中药质量标准、中药成分分析及中药新药研究,Tel:0571-86613604,E-mail:maryyinhua@163.com

[5] 李洁,杨洪涛. 附子减毒增效略谈[J]. 浙江中医杂志,2012,47(1):12.

[6] 陈东安,易进海,黄志芳,等. 附子煎煮过程中酯型生物碱含量的动态变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):64.

[7] 张化为,冯改利,王薇,等. 不同煎煮时间对附子总生物碱的影响及其指纹图谱研究[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(4):100.

[8] 张宇燕,杨洁红. 附子甘草配伍对乌头碱、甘草酸、甘草苷的动态影响[J]. 中国药学杂志,2009,44(1):11.

[9] 邓家刚,范丽丽,郝二伟,等. 附子的回阳救逆量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):150.

[10] 沈少华,张宇燕,杨洁红,等. 附子甘草配伍与炮制对乌头碱含量影响的比较研究[J]. 中华中医药学刊,2009,27(2):367.

[11] 丘小惠,何洁. 煎煮时间及甘草配伍剂量对附子中酯型生物碱含量的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(12):3015.

[12] 刘筱嵩,吴伟康,梁天文. 煎煮方法和药物配伍对附子毒性的影响[J]. 医药世界,2006,4(9):98.

[13] 裴妙荣,宣春生,段秀俊,等. 酸碱对药所含酸碱性成分共煎形成复合物的结构研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(23):3054.

[责任编辑 仝燕]

citric acid were added to water as C phase, single extraction concentrated liquid of *Phellodendron chinense* was as D phase, four phases was fully mixed with A-B-C-D (10: 3: 3: 5), stirred 15 min, coating, covered with anti-sticking layer. **Conclusion:** Optimized matrix formulation of Sanhuang Sanyu cataplasm was simple, stable and feasible, which could be applied to industrial production.

[**Key words**] Sanhuang Sanyu cataplasm; matrix formulation; single factor test; orthogonal test

三黄散瘀巴布剂来源于浙江省中医院的医院制剂-散瘀膏,属局部外用药膏,由大黄、黄芩、黄柏组成,具有活血化瘀、消肿止痛的功效,主治软组织损伤。该处方已在临床应用 30 余年,治疗软组织损伤近万例,疗效显著,具有良好的临床应用基础,进行成型工艺的研究比较有价值。目前常用的中药外用剂型有黑膏药、膏剂、软膏剂、巴布剂等;膏剂一般是药材打粉后直接入药,药物释放、穿透较慢,给药剂量不准确从而影响了药效的发挥;软膏剂,载药小,起效慢,容易污染衣物;而巴布剂具有刺激性小、载药量大、起效迅速、良好透气性能、病人依从性好等优点。因此,本课题组拟将散瘀膏改制成巴布剂,通过单因素试验及正交试验优选其基质配方,为其临床推广提供实验依据。

1 材料

Sartorius BD211D 型 1/10 万电子天平(德国塞多利斯),Sartorius BS110S 型 1/万电子天平(德国塞多利斯),CLAUVFM 型纯水机(英国 ELGA),DZKW-4 型电子恒温不锈钢水浴锅(上海东星建材实验设备有限公司),DHG-9123A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),HP-5 型推拉力测定仪(乐清市艾德堡仪器有限公司)。

大黄、黄芩、黄柏等饮片购自浙江中医药大学饮片厂和华东医药有限公司,经浙江中医药大学药学院中药鉴定教研室鉴定,分别为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根及根茎,唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi. 的干燥根,芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮。水为双蒸水,聚乙烯吡咯烷酮 K90(美国 ISP 公司),聚丙烯酸钠 NP-700(美国 ISP 公司),聚丙烯酸钠 NP-800(美国 ISP 公司),聚丙烯酸钠 NP-600(美国 ISP 公司),柠檬酸(国药集团化学试剂有限公司),结晶氯化铝(上海美兴化工有限公司),丙三醇(浙江杭州双林化工试剂厂),卡波姆-10NF(美国诺誉公司),卡波姆-980(美国诺誉公司),卡波姆-940(北京市海淀会友精细化工厂)。

2 方法与结果

2.1 药液的制备^[1-2] 取大黄、黄芩、黄柏药材饮片

各 25 g,大黄与黄芩合提,加 10 倍量 60% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1.5 h;黄柏单提,加 10 倍量 60% 乙醇溶液回流提取 3 次,每次 1.5 h。分别回收乙醇并浓缩至 $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,过 200 目筛,分别得到大黄与黄芩合提浓缩液、黄柏单提浓缩液。

2.2 外观性状 筛选基质配方时,根据巴布剂的铺展性和均匀性评价外观性状。铺展性以涂布是否容易进行评价,容易涂布(+),非常容易涂布(++),不容易涂布(-);均匀性也用经验方法考察,表面平整均匀、没有颗粒感(+),表面细腻均匀(++),凸凹不平(-)。

2.3 黏力的测定 将巴布剂背面用图钉固定在木板上,撕下防黏层,试验机以恒定速度剥离,记录出最大的拉力,重复 2 次,取平均值。

2.4 卡波姆的考察

2.4.1 卡波姆型号的考察 常用型号有卡波姆-940,卡波姆-u10NF,卡波姆-980。以外观性状和黏力为评价指标,其他组分固定不变,固定卡波姆的用量,对卡波姆-940、卡波姆-u10NF、卡波姆-980 进行考察。结果黏力分别为 0.789,1.583,0.128 N;卡波姆-980 均匀性一般,铺展性较差。卡波姆-940 与卡波姆-u10NF 比较,卡波姆-940 在药液中难以溶胀,要放置一段时间后才能吸水膨胀且卡波姆-940 在制备工艺中用到了苯,所以该型号目前已经禁止使用了,而卡波姆-u10NF 分散较好,故选择卡波姆-u10NF 作为巴布剂的骨架材料。

2.4.2 卡波姆-u10NF 用量的考察 在预试验的基础上,以外观性状和黏力为评价指标,其他组分固定不变,对卡波姆-u10NF 用量进行单因素考察,结果见表 1。说明随着卡波姆-u10NF 的用量增大,对巴布剂成型产生显著的影响,初步确定卡波姆-u10NF 用量 0.5 g。

2.5 聚丙烯酸钠的考察

2.5.1 聚丙烯酸钠型号的考察 目前常用的型号主要有 NP-600, NP-700, NP-800,以外观性状和黏力为指标,其他组分固定不变,固定聚丙烯酸钠的用量,对 NP-600, NP-700, NP-800 进行考察,结果黏力分别为 0.234,1.234,1.438 N;NP-600 均匀性(+),

表 1 卡波姆-u10NF 用量对三黄散瘀巴布剂的影响

用量/g	均匀性	铺展性	黏性测定值/N
0.1	-	-	0.000
0.2	-	-	0.000
0.4	+	+	0.313
0.5	+	++	1.583
1.0	+	-	0.253

铺展性(-),NP-800 均匀性(+),铺展性(+),NP-700 均匀性(++),铺展性(+)。故选择 NP-700 作为骨架材料。

2.5.2 聚丙烯酸钠用量的考察 其他组分固定不变,对 NP-700 用量(0.1,0.2,0.4,0.5,0.8 g)进行考察,结果见表 2。说明随 NP-700 用量的增大,巴布剂基质黏度明显增大,胶凝时间变短,成型时间缩短,铺展性逐渐变差,成型性变好,变硬。故选择 NP-700 用量为 0.5 g。

表 2 聚丙烯酸钠用量对三黄散瘀巴布剂的影响

用量/g	均匀性	铺展性	黏性测定值/N
0.1	-	++	0.000
0.2	+	++	0.020
0.4	+	++	0.932
0.5	+	++	1.583
0.8	++	-	0.142

2.6 交联剂与交联调节剂用量的考察 在预试验基础上,确定交联剂为三氯化铝,交联调节剂为柠檬酸,其他组分固定不变,考察交联剂-交联调节剂 1:1,2:1,1:2 的比例溶于纯水中,对成型的影响。结果黏力分别为 0.451,1.564,0.342 N;均匀性均为(+),铺展性分别为(+),(++),(++)。故选择交联剂-交联调节剂 2:1。

2.7 保湿剂的考察

2.7.1 保湿剂种类的考察 分别选择甘油、丙二醇、聚乙二醇进行单因素试验,以外观性状和黏力为指标,其他组分固定不变,固定保湿剂的用量,考察不同种类保湿剂对成型的影响,结果黏力分别为 1.634,1.313,0.438 N;聚乙二醇为保湿剂时,巴布剂较软,不容易成型;丙二醇对聚丙烯酸钠分散性不好,铺展性较差;甘油作为保湿剂时,铺展性较好,黏性适中,且甘油还具有保湿、软化、减少刺激性及防腐等作用,同时可减少防腐剂用量,降低防腐剂对皮肤产生的刺激性,综合选择甘油作为保湿剂。

2.7.2 保湿剂用量的考察 其他组分固定不变,对甘油用量(1,2,4,5,6 g)进行考察,结果见表 3。由

表可知,巴布剂的硬度随甘油用量增加而略微降低,而铺展性随之量增大而有一定程度改善,但甘油用量并非越大越好,过大会使巴布剂太软,所以选择甘油用量为 5 g。

表 3 甘油用量对三黄散瘀巴布剂的影响

用量/g	均匀性	铺展性	黏性测定值/N
1	1	1	1.000
2	+	-	0.064
4	+	+	0.742
5	+	++	1.453
6	+	++	0.983

2.8 黏着剂用量的考察 目前以高分子聚合物卡波姆或聚丙烯酸钠的巴布剂处方中,存在黏性不强的问题,常用增黏剂主要是 K90。以外观性状和黏力为指标,其他组分固定不变,对 K90 用量(0.1,0.2,0.4,0.6,0.8 g)进行考察,结果见表 4。说明起初随 K90 用量的增加黏性增强,之后随 K90 用量增加黏性反而降低,故选择 K90 用量为 0.6 g。

表 4 K90 用量对三黄散瘀巴布剂的影响

用量/g	均匀性	铺展性	黏性测定值/N
0.1	+	+	0.503
0.2	+	+	0.769
0.4	+	+	0.904
0.6	+	+	1.661
0.8	+	-	0.283

2.9 正交试验优选 在单因素试验基础上,选取 NP-700,K90,甘油为考察因素,按 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,因素水平见表 5。以黏力和外观性状的综合评分(权重 1:1)为指标,优选制备工艺参数。黏力得分 = 黏力值/正交试验中最大值。外观性状,按等级评分法,非常容易涂布、表面细腻均匀记为 50 分;非常容易涂布,表面平整均匀,没有颗粒感记为 40 分;非常容易涂布、表面平整均匀,没有颗粒感记为 30 分;容易涂布、表面凸凹不平记为 20 分;不容易涂布、表面凸凹不平记为 10 分;不能成型记为 0 分。试验安排及结果见表 6,数据经 SAS V8 统计软件处理,方差分析见表 7。

直观分析表明各因素作用主次为 $B > A > C$;方差分析显示,因素 B 的影响有显著性差异,因素 A,C 的影响均无显著性差异。优选的三黄散瘀巴布剂基质配方为 $A_2B_2C_3$,即 NP-700-K90-甘油 0.5:0.4:6。

2.10 验证试验 按优选基质配方进行 3 次验证试

表 5 三黄散瘀巴布剂基质配方优选正交试验因素水平				g
水平	A NP-700	B K-90	C 甘油	
1	0.4	0.2	4	
2	0.5	0.4	5	
3	0.6	0.6	6	

表 6 三黄散瘀巴布剂基质配方优选正交试验安排								分
No.	A	B	C	D	外观	黏力	综合评分	
1	1	1	1	1	35	12.78	47.78	
2	1	2	2	2	40	30.37	70.37	
3	1	3	3	3	45	35.51	80.51	
4	2	1	2	3	40	14.89	54.89	
5	2	2	3	1	40	47.50	87.50	
6	2	3	1	2	45	43.46	88.46	
7	3	1	3	2	30	12.27	42.27	
8	3	2	1	3	40	30.27	70.27	
9	3	3	2	1	30	21.31	51.31	
K_1	66.22	48.13	68.84	62.20				
K_2	76.95	76.04	58.86	67.03				
K_3	54.62	73.73	70.09	68.56				
R	22.33	27.34	11.24	6.36				

注:综合评分 = 外观 + 黏力得分。

表 7 综合评分方差分析				
方差来源	SS	f	F	P
A	748.59	2	11.31	>0.05
B	1 406.69	2	21.26	<0.05
C	227.44	2	3.44	>0.05
D(误差)	66.16	2		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 。

验,取大黄、黄芩合提浓缩液加入卡波姆-u10NF 得质量浓度 $0.02\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液,溶胀过夜,作为 A 相,将 0.5 g NP-700 和 0.4 g K90 加入到 6 g 甘油中作为 B 相,将三氯化铝和柠檬酸加入到水中作为 C 相,黄柏单提浓缩液作为 D 相,将上述 4 相按 A-B-C-D(10:3:3:5)充分混合搅匀,搅拌 15 min,涂布,盖上防黏层。制备 3 批基质样品,测定黏附力分别为 1.503,1.464,1.498 N;综合评分依次为 90.04,89.54,90.14。说明基质配方重复性较好、成型工艺切实可行。

3 讨论

文献报道巴布剂成型工艺的评价指标很多^[3-8],但主要包括 2 个方面:一是巴布剂的黏性,因

为黏性是巴布剂与皮肤表面有很好的接触且确保在使用过程中不会发生迁移及制剂中药物在基质中扩散、在皮肤表面分配进而经皮渗透而发挥药效的前提;二是巴布剂应该具有较好外观性质,其中包括表面是否平整、均匀、颗粒感等。

搅拌方式可使膏体均匀混合并成胶体,搅拌速度对膏体成型产生较大影响。速度太快,不容易带 入很多气泡,外观不佳、又有粗糙感,且由于剪切力过大,高分子化合物相对分子质量降低达不到应有的黏性,使膏体黏着力下降;速度太慢,巴布剂不易混合均匀。所以搅拌速度要适中,一般搅拌 15 min 后可成型的速度比较适中。

巴布剂基质组成中,有高分子聚合物亦有无机物、有固体也有液体,其理化性质的不同,因此需要合理的添加顺序,否则会影响巴布剂凝胶的状态。本试验将 A、B、C、D 四相同时混合搅匀,成型,涂布。在预试验时,曾考察过四相加入的先后顺序,若 A、B、D 相先混合,再加入 C 相,成型较快,不容易涂布;若 A、C、D 先混合,再加入 B 相,则不能成型,可能是加入交联剂后卡波姆的空间结构发生变化,不能与聚丙烯酸钠发生反应;故选择将其四相同时混合。

[参考文献]

[1] 尹华,章建华,许丛辉,等.三黄散瘀巴布剂中黄柏的提取工艺研究[J].中华中医药学刊,2011,29(2):235.

[2] 尹华,章建华,许丛辉,等.三黄散瘀巴布剂中大黄与黄芩的提取工艺研究[J].中成药,2012,34(8):1600.

[3] 刘林,方永奇,薛中峰,等. β -细辛醚巴布剂制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):42.

[4] 郑杰,颜秋萍,谭伟,等.响应面法优选活血风湿巴布剂基质配方[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):20.

[5] 朱东芳,杨大凯.消炎镇痛巴布膏剂的制备研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):26.

[6] 高鹏飞,尹爱武.肉桂油巴布剂的研制及体外经皮渗透性实验[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):25.

[7] 赵田,周雪琴,李爱军,等.黄芩苷巴布剂的制备研究[J].中草药,2007,38(11):1651.

[8] 李海鹰,杨文智,赵荣奇.摩风巴布剂制备工艺研究[J].西北药学杂志,2007,22(4):185.

[责任编辑 全燕]