

引起这样的变化^[2]。白芷挥发油虽可用水蒸气蒸馏提取,但由于白芷含大量淀粉,药材易于糊化,不利于香豆素类成分的提取,并且由于提取时间较长(一般为 6~8 h),挥发油与空气及光长时间接触会逐渐氧化变质,颜色变深,形成树脂样物质。为了充分发挥制剂疗效,保证质量,采用较高浓度的乙醇渗漉、较低温度减压浓缩的方法来提取其所含药效成分是可取的。

3.2 工艺筛选指标的选择是所有研究的关键。作为中药或复方的治疗成分基础,根据文献研究确定与功能主治有关的有效组分(成分)是不够全面的,其

中存在着这些成分能否从胃肠道溶出及能否被胃肠道吸收进入血液循环发挥作用的问题。为此,我们研究发现都梁丸与采用乙醇渗漉提取的提取物中的香豆素(欧前胡素)均能被胃肠道吸收进入血液循环(另文发表),说明欧前胡素是基础成分之一,依其作为指标筛选工艺、控制制剂质量是可行的。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典(一部). 1995: 87
- 2 姚新生. 天然药物化学(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 1997: 132

(1999-04-08 收稿)

水溶性高分子基质中药贴膏的研制

桂林天和药业有限公司(541001) 邓启焕* 秦幼学

摘要 以水溶性高分子为基质研制成新型中药贴膏,并考察了贴膏的粘贴性能、剥离强度、耐寒耐热、释药速率等指标,表明新型基质中药贴膏粘贴性好、剥离适宜、无致敏性和刺激性、稳定性高、释药速度快,生产工艺简便,避免了有机溶剂的使用及高温烘干工艺,临床治疗效果明显优于橡胶膏剂。

关键词 水溶性高分子基质 中药贴膏 制备工艺

80 年代起国外市场上出现新型基质的透皮制剂,如硝酸甘油、消心痛、烟碱、雌二醇、芬太尼和可乐定等^[1~2],不过其主药成分均为日剂量毫克级的西药。国内医用贴膏现主要为橡胶膏剂,易发生剥离脱落、过敏反应、刺激反应导致中断用药;粘度和剥离强度过大,剥离时产生强烈的疼痛感;制备产品要经过烘道高温干燥,药物会破坏与挥发,降低疗效;生产中大量使用有机溶剂,设备及劳动保护要求较高,还会造成环境污染^[3~5]。笔者首次以水溶性高分子为基质,研制成新型的中药贴膏,中药浸膏含量达 24%,初粘性、持粘性、剥离强度等指标均比较理想,且无过敏等不良反应。现报道如下。

1 制备

1.1 基质构成:新型贴膏基质应具备在规定期间贴膏应与皮肤密接;构成基质的聚合物和药物间有适当的互溶性;药物在基质中不会析出结晶;从基质到皮肤有合适的释放度;粘贴性好、剥离适宜、无过敏反应等。用下列物质以特定的比例构成水溶性高分子中药贴膏基质:聚丙烯酸钠(PAM)(上海金锦乐

实业有限公司),甘油(化学纯,广东西陇化工厂),聚乙烯醇(PVA)(进口分装,广州医药化学试剂公司),海藻酸钠(温州助剂厂),氮酮(分析纯,广州助剂化工厂),水溶性高分子粘合剂(自制),蒸馏水(自制),药物(伤湿中药浸膏,自制)。

1.2 正交设计:采用四因素三水平 $L_9(4^3)$,考察基质组成对胶层物理性质的影响。按配方设计的比例,将 PAM 和甘油搅拌均匀混合后加入适量的水,再加入已溶胀的海藻酸钠和 PVA,一定时间后加入水溶性高分子粘合剂,充分搅拌,加入伤湿中药浸膏混合均匀后在橡胶涂布机涂布、固化、成形、分切、衬里。得胶层厚约 60 μm 、规格 7 cm $\times$ 10 cm 的中药贴膏。并参照橡胶膏剂的国家标准 GB4851-84、GB4852-84,医药行业 YY0148-93 测定剥离强度、初粘力、持粘力、拉力强度,正交设计结果见表 1。

从实验结果分析可知,PAM 和水溶性高分子粘合剂是基质的骨架、剥离强度的主因素,甘油的用量决定基质的柔韧性和初粘力,持粘力、拉力强度的主因素是水溶性高分子粘合剂,PVA 在配方中控制

* Address: Deng Qihuan, Guilin Tianhe Pharmaceutical Co. Ltd., Guilin
邓启焕 男,25 岁。1997 年毕业于华东理工大学制药工程学院,学士学位,助工。曾获第四届“挑战杯”上海市三等奖、全国鼓励奖、上海市优秀论文奖等奖项。现主要从事 SCFE 技术应用和新型中药贴膏基质研究。

表 1 水溶性高分子基质的正交设计实验结果

编号	PAM	甘油	PVA	粘合剂	剥离强度(F/N)	初粘性($\times 10^{-3}$, F/N)	拉力强度(F/N)	持粘力(min)
1	1	1	1	1	1.732	8.96	92.2	64.8
2	1	2	2	2	2.684	12.4	90.5	69.6
3	1	3	3	3	3.895	13.5	89.7	78.9
4	2	1	2	3	2.865	12.8	92.68	74.6
5	2	2	3	1	2.072	13.7	84.8	68.7
6	2	3	1	2	2.430	15.5	88.7	72.6
7	3	1	3	2	1.438	8.3	96.4	54.7
8	3	2	1	3	1.782	9.8	101.2	67.6
9	3	3	2	1	1.694	12.3	94.4	45.6

药物的释放速度。

在考察范围内,选择最优的基质配比组成为 4 号方,并按此处方制备 10 批水溶性高分子基质中药贴膏和 5 批空白基质贴膏,供质量检查。

2 质量

2.1 外观质量:贴膏涂布均匀,无颗粒,无斑点,膏面细腻、有光泽。

2.2 粘贴性能:初粘性测定,依照 GB4852-84 的方法和条件,结果为(12.8 ± 0.8) g($n=5$);持粘性按 GB4851-84 的方法,结果是(74.16 ± 8.19) min($n=5$);拉力强度按 GB4851-84 的方法,结果为(92.68 ± 4.37) F/N($n=5$)。根据医药行业 YY0148-93 标准,测定剥离强度为(2.865 ± 0.242) F/N($n=5$)。

2.3 耐热耐寒试验:取样品 100 cm^2 ,置于 120°C 的烘箱中加热 0.5 h,背衬材料无基质渗透现象,膏面仍光泽均匀;8 h 后贴膏仅减重 0.8%。取样品 5 片置于 0°C 的冰箱中 72 h,初粘性、剥离强度等考察指标无明显变化。

2.4 粘贴试验:50 名志愿受试者,将中药贴膏($7\text{ cm} \times 10\text{ cm}$)贴于左前臂内侧,空白基质贴膏贴于右前臂内侧,作下列项目检查:¹ 粘着性:贴 8 h 后观察贴敷状态。^④出汗时的粘着性:使运动出汗观察贴敷状态。对贴敷状态分级评价:¹ 良好:处于密接状态;^④一般:周边有所脱离;^④差:一半以内脱离;^{1/4} 极差:一半以上脱离,但没有脱落。实验结果表明,中药贴膏和空白基质贴膏的粘着性及出汗时的粘着性都处于良好水平。

2.5 过敏试验:在粘贴试验的同时,每隔一定时间观察皮肤的状态,在 2, 4, 6, 8, 12 h 粘贴时间内皮肤没有出现水泡、发疹、发红、发痒等不能耐受的过敏反应,呈正常状态。中药贴膏和空白基质贴膏无致敏性。

2.6 透皮试验:采用文献^{[6,7]}}的正常人体皮肤减量法,将中药贴膏($7\text{ cm} \times 10\text{ cm}$)贴于前臂,分别于 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 撕下,洗脱膏层,萃取总生物碱,薄

层析分离乌头碱,薄层扫描测定乌头碱含量,同法平行 3 次,取平均值,得累计释药量,由零时间测得值计算累积释药百分率,作释放率曲线(图 1)。

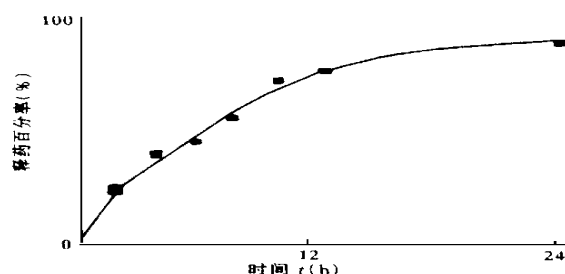


图 1 水溶性高分子基质中药贴膏释放率曲线

3 总结

3.1 由线型或支型结构水溶性高分子在溶剂作用下以范德华力(或氢键等)相聚集交联形成的新型基质,为具有弹性半固体性质的多组分大分子三维网络体系,网眼中充满的溶剂不能自由流动,形成网络的高分子具有一定的柔顺性。实验结果表明,基质膏面光泽,涂布均匀,载药量大,粘度适宜,可在规定期间与皮肤任何部位长久粘附,剥离强度仅有(2.865 ± 0.242) F/N,剥离时无拔毛现象和疼痛感,且无皮肤刺激性、过敏性及致敏性,拓宽了贴膏给药的适宜人群。

3.2 组成基质的高分子链相当长,一个分子链上可以带很多基团,分子间的作用力比较强,这样结合的基质在一定条件下是稳定与牢固的。在释药性能方面,处于高溶胀状态的基质有较大的平均孔径,容易让小分子、离子透过;由于溶剂的选择作用,含水的孔道有利于可溶水的药物通过;基质网络上分子带电的性质具有离子选择透过性。另外,水溶性高分子的覆盖增加了角质层的内源性水化作用,皮肤组织软化、膨胀、皱褶消失,渗透性显著增加。从释放率曲线分析可知,基质的释药在 2~12 h 直线上升,12 h 就达到 78.6%,而据报道^{[7,8]}}橡胶膏剂 20 h 释放率仅达到 75.0%。从而表明水溶性高分子基质中药贴膏的释药性能远远强于橡胶膏剂。

3.3 水溶性高分子基质中药贴膏制备工艺简单, 生产周期短, 还可应用现有橡胶膏剂的打胶机涂布机进行工业化生产, 直接固化成形, 省掉涂布后高温烘干工艺, 减少了中药有效成分的分解和挥发性成分的散失, 明显提高了中药贴膏的临床治疗效果。

参 考 文 献

1 Ohien Y. Transdermal Controlled Systemic Medications. New

York: Marcel Dekker Inc, 1987: 105

2 郑俊民, 等. 经皮给药新剂型. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 3

3 沈 坚, 等. 药学通报, 1985, 20(5): 282

4 Butter G L. Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 1982: 189

5 梁秉文, 等. 经皮给药制剂. 北京: 中国医药科技出版社, 1991

6 杨基森, 等. 中成药, 1989, 11(11): 2

7 潘晓明, 等. 中草药, 1994, 25(4): 215

(1999-05-06 收稿)

茜草与欧茜草薄层色谱法鉴别

南京医科大学第一附属医院(210029)

储秋萍

江苏省药品检验所

胡浩彬

茜草 *Rubia cordifolia* L. 是常用中药, 有凉血、止血、祛瘀、通经之功效^[1]。茜草制剂能治疗膀胱结石。其同属植物欧茜草 *R. tinctorum* L. (德国产) 是用于治疗肾结石的药物消石素处方中的主药。但由于欧茜草中含有芦西丁(lucidin), 有较强的致基因突变、细胞转化^[2]及DNA结合作用^[3], 因此美国FDA已明确将其列为禁用药物。茜草在中国的大部分地区均有分布, 对中国产茜草和欧茜草进行化学研究, 有助于扩大中国茜草的适用范围。

我们采用薄层色谱法, 按选定的色谱条件, 对中国茜草和欧茜草中的茜草素(alizarin)和芦西丁进行了定性鉴别, 该法操作简便, 分离效果好。

1 样品来源

茜草 *R. cordifolia* 的根及根茎, 来自河南庐市县、陕西渭南县和河南禹州县。欧茜草 *R. tinctorum* 的根及根茎的粉末, 德国马博士制药厂提供。

2 仪器与试药

UV 254 nm 紫外灯。所用试剂均为分析纯。茜草素与芦西丁对照品由德国马博士制药厂提供。

3 方法与结果

3.1 对照品溶液制备: 分别取芦西丁、茜草素对照品适量, 加氯仿溶解并稀释至 2 mg/mL 的溶液。

3.2 供试品溶液的制备: 取茜草样品粗粉(过 40 目筛)约 1 g, 加甲醇 50 mL, 超声提取 20 min, 滤过, 滤液置蒸发皿蒸干, 残渣加水 25 mL 溶解, 氯仿萃取 3 次(每次 15 mL), 合并氯仿液浓缩至 2 mL。

3.3 测定方法: 用定量毛细管吸取供试品溶液和上述两种对照品溶液各 5 μ L, 分别点于同一硅胶 G 薄

层板上, 以甲苯-二甲苯-甲酸乙酯-甲酸-甲醇-正己烷(20 20 10 10 5 16)为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 置 UV 254 nm 下检视。

3.4 结果: 在供试品与芦西丁对照品色谱相应的位置上显相同的黄色荧光斑点, 芦西丁 Rf 值为 0.35, 茜草素 Rf 值为 0.65, 色谱图见图 1。

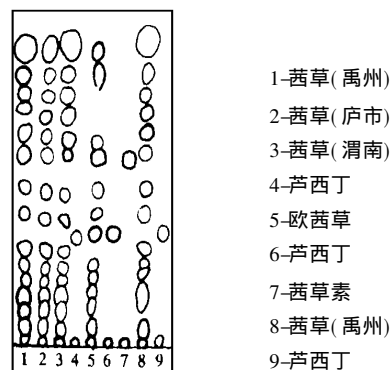


图 1 中国茜草与欧茜草薄层色谱图

4 讨论

由于茜草素与芦西丁均为 9, 10-蒽醌类化合物, 结构非常接近, 所以两者的极性及化学性质都比较相似^[4], 难以分开, 经实验, 选定了最佳展开剂配比, 两者得到很好的分离。

参 考 文 献

1 中华人民共和国药典. 一部. 1995: 208

2 Johnnes W P, et al. Mutation Research, 1990, 240: 1

3 C A, 1991, 115: 849742

4 刘训红, 等. 中药材薄层色谱鉴别. 天津: 天津科学技术出版社, 1990: 193

(1999-03-11 收稿)