

紫珠止血涂膜剂成膜材料及附加剂的优选

谢玲¹, 钟晓红^{1*}, 刘东波¹, 左亚杰², 刘静¹

- (1. 湖南农业大学园艺园林学院中药系, 长沙 410128;
2. 湖南中医学院附属第一医院制剂科, 长沙 410004)

[摘要] 目的: 优选紫珠止血涂膜剂成膜材料和附加剂。方法: 以成膜时间、外观质量作为评价指标采用综合加权评分法进行成膜材料及附加剂的筛选。结果: 90% 乙醇溶解的聚乙烯醇(PVA1788-PVA124 1:3) 2 g 作为成膜材料, 并添加甘油 1 mL, 聚山梨酯-80(吐温-80) 0.2 mL, 制成的紫珠止血涂膜剂成膜时间较短且成膜性能好。结论: 优选的成膜材料和附加剂可用于紫珠止血涂膜剂的制备。

[关键词] 紫珠止血涂膜剂; 成膜材料; 附加剂; 多指标; 综合加权评分

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0027-03

Optimization of Film-forming Materials and Additives for Zizhu Zhixue Film Coating Agent

XIE Ling¹, ZHONG Xiao-hong^{1*}, LIU Dong-bo¹, ZUO Ya-jie², LIU Jing¹

- (1. Department of Traditional Chinese Medicine, College of Horticulture and Gardening, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. Department of Preparation, First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize film-forming materials and additives of Zizhu Zhixue film coating agent with a satisfactory film-forming property. **Method:** Film-forming materials and additives were selected by synthetic weighted mark method with film-forming time and appearance quality as evaluation indexes. **Result:** Polyvinyl alcohol (PVA1788-PVA124 1:3) dissolved by 90% ethanol as film-forming material, and added glycerin 1 mL and Tween -80 0.2 mL. This prepared Zizhu Zhixue film coating agent had advantages of short film-forming time and film-forming property was well. **Conclusion:** It suggested that these film-forming materials and additives in this test could be used for forming process of Zizhu Zhixue film coating agent.

[Key words] Zizhu Zhixue film coating agent; film-forming materials; additives; multiple indexes; synthetic weighted mark method

紫珠止血涂膜剂的基础方紫珠止血液收录自《中国药物大全》^[1], 单用紫珠一味, 可应用于烧伤、烫伤、割伤等外伤出血。传统紫珠止血液属水性制剂, 外用时必须用纱布条蘸取本品使用, 密闭性欠佳, 并具有容易污染衣物、弄脏皮肤、包扎复杂、换药

繁琐等缺点, 将其改成涂膜剂用于皮肤后, 具有迅速成膜、缓慢释放起到治疗作用、减少药物流失、揭膜或换药时无痛感等优点, 是骨伤科、皮肤科用药的理想剂型。成膜材料是涂膜剂中药物的载体, 不仅对涂膜剂成型工艺有影响, 而且对成品质量及疗效也有很大影响。加入适当的附加剂能够提高成膜性能, 因此对紫珠止血涂膜剂的成膜材料及附加剂进行了筛选。

1 仪器与试剂

AUW220D 型精密电子天平 (SHIMADZU CORPORATION JAPAN), DHG-9146A 型电热鼓风

[收稿日期] 20111019(005)

[基金项目] 湖南农业大学青年科学基金项目(07QN37)

[第一作者] 谢玲, 硕士, 讲师, 从事中药资源与开发研究, E-mail: shirring2003@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 钟晓红, 博士, 教授, 从事中药资源研究, Tel: 0731-84673658, E-mail: xh_zhong@163.com.cn

干燥箱(上海精宏实验设备有限公司), FZ10 型植物粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司), 成膜材料 PVA1788(天津市博迪化工有限公司), PVA124(上海化学试剂站), 紫珠止血液由本实验室参照《中国药物大全》原方提取所得, 并经过适当浓缩。甘油、氮酮、聚山梨醇酯 80(吐温 80)均为药用规格, 其余试剂及试药均为分析纯。

2 方法及结果

2.1 不同成膜材料对涂膜剂成型的影响

2.1.1 PVA' 的制备 将处理好的 PVA 加适量蒸馏水溶胀, 95 °C 水浴上搅拌使溶解, 待其冷却后, 加不同体积分数乙醇制备成膜材。

2.1.2 涂膜剂成型评价指标的建立 取膜材 1 mL 均匀涂于 3 cm × 3 cm 的皮肤上, 观察成膜性并记录时间; 膜材涂布于皮肤后观察成膜完整性、均匀度、

有无气泡及柔韧性, 其中柔韧性以均匀将膜剂拉扯成 1 mm 并观察其破损情况进行评价, 其他外观质量评价指标均采用直观评价。见表 1。

按照上述制备方法得到不同的膜材, 记录成膜时间并对外观质量进行打分, 评分方法参照表 1。而后进行多指标综合加权评分, 评分时将各指标的最大值为参照将数据进行归一化, 再给出不同的权重^[2]。成膜时间作为评价涂膜剂的一个重要指标^[3], 对涂膜剂的质量控制有重要影响, 故定其主观权重为 0.3, 成膜性、均匀度、有无气泡、柔韧性均由直接观察得到, 有一定主观性, 设定其主观权重为 0.2, 0.2, 0.2 和 0.1。将各项指标的最好实验值记为 10 分, 其中综合评分值关系 $y = 0.3 \times a + 0.2 \times (b + 6) + 0.2 \times (c + 6) + 0.2 \times (d + 6) + 0.1 \times (e + 6)$ 。结果见表 2。

表 1 紫珠止血涂膜剂成型评价指标及评分方法

指标	评分方法
成膜时间(a) /min	15-a
成膜性	成膜完整记为 5 分; 少许不完整记为 3 分; 大部分不完整记为 2 分; 成膜不完整记为 0 分
均匀度	厚度均匀, 色泽一致记 5 分; 厚薄略有不均, 色泽一致记 3 分; 厚薄均匀, 色泽不一致记 2 分; 厚薄不均, 色泽明显不一致记 0 分
有无气泡	无气泡记为 5 分; 偶见不明显气泡记为 3 分; 较多不明显气泡记为 2 分; 较多明显气泡记为 0 分
柔韧性	以厚度 1 mm 为标准; 均匀无破损的, 柔韧性好记为 5 分; 较完整存在很小破损的, 柔韧性较好记为 3 分; 有部分破损的, 柔韧性一般记为 2 分; 破损严重不成型, 柔韧性差记为 0 分

表 2 不同 PVA 成膜材料对涂膜剂成型影响

成膜材料	a 成膜时间/min	b 成膜性	c 均匀度	d 有无气泡	e 柔韧性	y 综合评分
PVA1788 88% 乙醇液	1	2	2	0	2	5.5
PVA124 98% 乙醇液	4	3	4	3	1	7.5
(PVA1788 + PVA124 1:1)90% 乙醇液	5	3	3	3	3	7.8
(PVA1788 + PVA124 1:2)90% 乙醇液	7	4	4	3	4	8.9
(PVA1788 + PVA124 1:3)90% 乙醇液	10	4	4	4	4	9.8
(PVA1788 + PVA124 2:1)90% 乙醇液	5	3	2	3	1	7.4
(PVA1788 + PVA124 3:1)90% 乙醇液	2	1	2	1	1	5.7

注: 每克膜材均用 8 mL 乙醇溶解。

通过比较表 2 中各综合评分值可知综合评分值以 PVA1788 + PVA124 (1:3) 评分最高, 故 PVA1788 + PVA124(1:3) 为较优成膜材料。

2.2 正交试验优选成膜材料及附加剂 涂膜剂中除药物和成膜材料外, 还常加入一些附加剂来增强其疗效和提高成膜性能, 如甘油、表面活性剂、氮酮等^[4]。在单因素试验基础上, 选择不同规格 PVA 配比、甘油用量、吐温-80 作为考察因素, 以综合评分为考察指标, 用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验, 因素水平安排见表 3。

表 3 成膜材料及附加剂正交试验因素水平

水平	APVA1788-PVA124	B 吐温-80/mL	C 甘油/mL
1	1:2	0.1	1
2	1:3	0.2	2
3	1:4	0.3	3

注: 膜材质量均为 2 g。

2.2.1 涂膜剂的制备 将各规格 PVA 加适量蒸馏水溶胀, 95 °C 水浴上搅拌使溶解, 待其冷却后, 加 90% 乙醇制备成相同质量浓度(每 1 g 加入乙醇 8 mL)的膜材 PVA'。在 PVA' 中加适量的甘油、吐温-80, 充分搅拌制成涂膜基质 PVA''。最后将提取浓缩

得到的紫珠液 1 份与上述基质 PVA⁷2 份充分混匀制备紫珠止血涂膜剂。

2.2.2 试验分析 按照 $L_9(3^4)$ 正交表安排进行试验,参照表 1 得到成型各评价指标,而后进行多指标综合加权评分,评分时将各指标的最大值为参照将数据进行归一化,再给出不同的权重。根据膜剂成

型的要求,成膜时间的权重系数为 0.3,成膜性、均匀度、有无气泡的权重系数为 0.2,0.2 和 0.2,柔韧性权重系数为 0.1。将各项指标的最好实验值记为 10 分,其中综合评分值关系 $y = 0.3 \times a + 0.2 \times (b + 5) + 0.2 \times (c + 5) + 0.2 \times (d + 6) + 0.1 \times (e + 5)$ 。结果见表 4,5。

表 4 成膜材料及附加剂正交试验安排

No.	A	B	C	D	a 成膜 时间/min	b 成膜性	c 均匀度	d 有无气泡	e 柔韧性	y 综合评分
1	1	1	1	1	7	3	2	4	4	7.7
2	1	2	2	2	8	3	3	1	3	7.5
3	1	3	3	3	7	3	2	2	5	7.4
4	2	1	2	3	9	2	3	3	3	8.0
5	2	2	3	1	11	4	5	4	4	9.7
6	2	3	1	2	10	5	4	4	5	9.5
7	3	1	3	2	6	2	2	1	4	6.6
8	3	2	1	3	8	3	3	2	3	7.7
9	3	3	2	1	6	3	5	1	3	6.7
K_1	22.6	22.3	24.9	24.1						
K_2	27.2	24.9	22.2	23.6						
K_3	22.0	23.6	23.7	23.1						
R	6.2	2.6	2.7	1.0						

表 5 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	6.906 7	2	3.453 3	41.44	<0.05
B	1.126 7	2	0.563 3	6.76	>0.05
C	1.220 0	2	0.610 0	7.32	>0.05
D(误差)	0.166 7	2	0.083 4		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

由上表可知 A 因素的差异有显著性意义, B, C 因素的差异无显著性意义,即影响成膜性能的因素主次依次为 $A > C > B$,最优成型方案为 $A_2B_2C_1$,即以 PVA1788-PVA124(1:3)2 g 作为成膜材料,加入附加剂甘油 1 mL 和吐温-80 0.2 mL。在此基质上添加药物制成的紫珠止血涂膜剂成膜时间最短,且成膜的外观与柔韧性均有所改善。

3 讨论

本品所选辅料中,PVA 毒性和刺激性都很小,且不易被微生物破坏,也不易滋生霉菌,故选为成膜材料。国内一般使用的 PVA 型号为 05-88,17-88,124 3 种规格,且 PVA05-88 常用作膜剂材料,PVA-124 则是常用的涂膜剂材料。本实验显示最好的成膜材料是 PVA1788 + PVA124(1:3)。甘油作为增塑剂,使膜剂柔软性增强,同时可作为液体药物的防腐剂,并有一定的抗拉强度。而吐温在涂膜剂中作为表面活性剂^[6]。

涂膜剂制备工艺的好坏直接关系到涂膜剂稳定性的好坏及其质量的高低。因此,在制备涂膜剂之

前进行涂膜剂制备工艺的优化选择是制备出好的涂膜剂的关键。目前涂膜剂制备工艺的优化主要以涂膜剂的混合均匀度,成膜时间及外观质量为指标。关于膜材成膜性能的评价方法,目前国内文献仅有成膜时间一种量化指标^[3],而对于成膜性、均匀度等性能都是用主观定性来评价的^[7],但后几项指标都与涂膜剂的临床应用效果密切相关,因而需要用科学客观的评价方法进行控制,这些方面可参考膜剂的评价方法进行完善和提高。

[参考文献]

- [1] 《中国药物大全》编委会. 中国药物大全:中药卷[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:337.
- [2] 申洪超,陈舒茵,黎瑞汝,等. 多指标综合评分法优选律复康胶囊水提工艺的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010,37(9):1783.
- [3] 刘珍,李富贤,贾小民,等. 痛可舒涂膜剂制备工艺研究[J]. 中药材,2010,33(4):632.
- [4] 李得堂,唐洪梅,丘振文,等. 促渗剂对行筋涂膜剂中药药苷经皮渗透的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009,15(3):62.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 附录 I V:15.
- [6] 邓体瑛,左亚杰,欧阳荣,等. 伤速康涂膜剂提取工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(6):11.
- [7] 姜浩,谢京宇,龙海东,等. 癣湿涂膜剂的制备工艺研究及评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(11):13.

[责任编辑 全燕]