

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.004

中药降压穴位磁疗巴布贴基质配方优化^{*}

杜书君¹, 唐斌斌^{1△}, 杜更全¹, 郝保华²

(1. 山东省聊城市阳谷县人民医院, 山东 聊城 252300; 2. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069)

摘要:目的 优化中药降压穴位磁疗巴布贴的基质配方。方法 采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验, 以巴布贴的初黏力、持黏力为指标, 对配方主要影响因素部分中和聚丙烯酸酯(NP-800)、甘氨酸铝、甘油、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)及中药细粉(新型填充剂)的用量进行优化, 优选最佳基质配方。结果 最优基质配方为 NP-800 6.0%, 甘氨酸铝 0.2%, 甘油 30.0%, CMC-Na 1.5%, 中药细粉 2.0%。结论 研究所得中药降压穴位磁疗巴布贴膏体均匀, 成型性好, 黏着性适中。中药细粉作为新型填充剂, 既节约了成本, 又可延长药效。

关键词: 中药; 降压; 穴位; 磁疗; 巴布贴; 正交试验; 基质配方; 工艺优化

中图分类号: R932; R283.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)03-0013-03

Optimization of Matrix Formula of the Chinese Medicine Acupoint Magnetotherapy Cataplast for Lowering Blood Pressure

DU Shujun¹, TANG Binbin¹, DU Gengquan¹, HAO Baohua²

(1. Yanggu County People's Hospital, Liaocheng, Shandong, China 252300; 2. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an, Shaanxi, China 710069)

Abstract: Objective To optimize the matrix formula of the Chinese medicine acupoint magnetotherapy cataplast for lowering blood pressure.

Methods The initial adhesion and permanent adhesion were taken as the indexes, the dosage of NP-800, glycine aluminum, glycerin, CMC-Na and traditional Chinese medicine powder(new filling agent) was optimized by the $L_{16}(4^5)$ orthogonal test. **Results** The optimal matrix formula was as follows: NP-800 was 6.0%, glycine aluminum was 0.2%, glycerin was 30.0%, CMC-Na was 1.5%, and traditional Chinese medicine powder was 2.0%. **Conclusion** The optimized cataplast has a uniform paste, good uniform formability and moderate adhesion. Traditional Chinese medicine powder as a new filling agent can save the cost and prolong the efficacy.

Key words: traditional Chinese medicine; lowering blood pressure; acupoint; magnetic therapy; cataplast; orthogonal test; matrix formula; process optimization

中药降压穴位磁疗巴布贴是在阳谷县人民医院临床降压经验处方的基础上联合磁场降压疗法, 利用传统中医药内病外治的优势, 以新型水凝胶型释药系统巴布剂为载体制备的新型外用制剂。磁场疗法又称“磁疗法”“磁穴疗法”, 应用历史悠久。磁穴疗法是应用磁场代替毫针刺刺激穴位来达到治疗疾病目的的一种物理治疗方法, 可通过磁场作用于穴位来调节神经功能, 解除小动脉痉挛, 降低外周阻力, 从而降低血压, 且磁力线通过人体组织时所产生的热效应可扩张血管, 血行流畅, 改善循环^[1]。高血压的防治目前主要是通过口服化学降压药物, 作用迅速, 但血压波动大, 不良反应大。中药降压穴位磁疗巴布贴可改善长时间服药患者依从性不佳的缺点, 仅需贴敷于穴位, 通过透皮吸收后起到降压作用, 能有效提高用药依从性。基质配方决定了巴布贴质量的优劣, 本研究中通过正交试验法对巴布贴的基质配方进行优化。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

YP-5001 型电子精密天平(上海良平仪器仪表有限公司); YFX20/3+1 型常压循环 3+1 一体煎药机

(北京东华原医疗设备有限责任公司); WKH-24-A 型热风循环烘箱(青州市精诚医药装备制造有限公司); HX-1000A 型高速中药粉碎机(浙江省永康市溪岸五金药具厂); WKF-30B 型万能粉碎机组(淄博史克制药设备制造有限公司); 初黏力测试仪、持黏力测试仪和涂布机(自制)。

1.2 试药

部分中和聚丙烯酸酯(NP800)、甘氨酸铝(美国国际特品公司); 枸橼酸(西安化学试剂厂); 羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 河北天伟化工有限公司); 甘油(天津化学试剂六厂); 中药细粉(自制)。

2 方法与结果

2.1 正交试验

前期固定其他因素的用量不变, 改变其中一种因素的用量, 对巴布剂基质主要成分进行单因素影响试验, 根据 q 检验法找出了各成分相对较优的 4 个水平。采用 $L_{16}(4^5)$ 正交表进行试验, 因素水平表见表 1。填充剂单因素试验考察中, 分别比较了高岭土、氧化锌、碳酸钙和中药细粉, 结果药材细粉填充效果良好, 故在正交试验中被选为新型填充剂。

^{*}基金项目: 山东省聊城市医学科研课题项目[214]。

第一作者: 杜书君, 女, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为制剂开发, (电话)0635-6262143(电子信箱)shujundu@163.com。

[△]通信作者: 唐斌斌, 男, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为制剂开发, (电子信箱)tangbinbin515@163.com。

表1 $L_{16}(4^5)$ 正交试验因素水平(%)

水平	因素 A (NP800)	因素 B (甘氨酸铝)	因素 C (甘油)	因素 D (CMC-Na)	因素 E (中药细粉)
1	5	0.15	20	1.5	1.0
2	6	0.20	25	2.0	1.5
3	7	0.25	30	2.5	2.0
4	8	0.30	35	3.0	2.5

2.2 巴布贴制备

按照处方比例称量后,将 NP-800、甘氨酸铝、CMC-Na、中药细粉和磁粉均匀分散于甘油中,作为 A 相;枸橼酸、乙二胺四乙酸二钠溶于水作为 B 相。将 B 相分多次加入 A 相中,搅拌均匀,加入中药浸膏,搅拌 20 min 得巴布贴膏体;将其均匀涂布于无纺布上,静置,待其成型后覆盖保护膜,即得。

2.3 评价指标

以水凝胶膏剂初黏力、持黏力为考察指标,其中初黏力数值越大越好,将初黏力最大值($A_{\max}$)定为 100 分,其他数值(A_i)与最大值相比后乘以 100,即得每号试验的初黏力值;持黏力数值越小越好,将持黏力最小值($B_{\min}$)定为 100,最小值与其他数值(B_i)相比后乘以 100,即得每号试验的持黏力值。考察指标初黏力、持黏力同等重要,故权重系数均取 0.5。同一试验号下制备的巴布贴,分别考察初黏力和持黏力,在统一标准下进行加权评分(Y 为综合评分值),公式为 $Y = 0.5A + 0.5B$ 。

初黏力:参照 2015 年版《中国药典(一部)》通则 0952 黏附力测定法第一法(初黏力的测定)^[2],采用滚球斜坡停止法^[3],取 5 cm × 5 cm 水凝胶膏剂,除去保护

表2 $L_{16}(4^5)$ 正交试验结果分析

序号	因素					初黏力(分)				持黏力(分)				综合评分			
	A	B	C	D	E	A ₁	A ₂	A ₃	A _和	B ₁	B ₂	B ₃	B _和	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y _和
1	1	1	1	1	1	88.2	76.5	82.4	247.1	40.0	50.0	50.0	140.0	64.1	63.3	66.2	193.6
2	1	2	2	2	2	82.4	94.1	82.4	258.9	50.0	50.0	40.0	140.0	66.2	72.1	61.2	199.5
3	1	3	3	3	3	70.6	64.7	64.7	200.0	50.0	66.7	66.7	183.4	60.3	65.7	65.7	191.7
4	1	4	4	4	4	64.7	58.8	64.7	188.2	66.7	66.7	50.0	183.4	65.7	62.8	57.4	185.9
5	2	1	2	3	4	64.7	70.6	70.6	205.9	50.0	66.7	66.7	183.4	57.4	68.7	68.7	194.8
6	2	2	1	4	3	76.5	88.2	88.2	252.9	100.0	50.0	66.7	216.7	88.3	69.1	77.5	234.9
7	2	3	4	1	2	94.1	100.0	94.1	288.2	50.0	50.0	66.7	166.7	72.1	75.0	80.4	227.5
8	2	4	3	2	1	70.6	64.7	70.6	205.9	66.7	66.7	66.7	200.1	68.7	65.7	68.7	203.1
9	3	1	3	4	2	88.2	94.1	88.2	270.9	50.0	33.3	40.0	123.3	69.1	63.7	64.1	196.9
10	3	2	4	3	1	70.6	64.7	64.7	200.0	40.0	50.0	40.0	130.0	55.3	57.4	52.4	165.1
11	3	3	1	2	4	70.6	70.6	76.4	217.6	50.0	33.3	40.0	123.3	60.3	52.0	58.2	170.5
12	3	4	2	1	3	82.4	76.4	82.4	241.2	66.7	40.0	40.0	146.7	74.6	58.2	61.2	194.0
13	4	1	4	2	3	94.1	88.2	94.1	276.4	50.0	33.3	28.6	111.9	72.1	60.8	61.4	194.3
14	4	2	3	1	4	88.2	100	94.1	282.3	100.0	66.7	66.7	233.4	94.1	83.4	80.4	257.9
15	4	3	2	4	1	82.4	82.4	76.4	241.2	40.0	66.7	50.0	156.7	61.2	74.6	63.2	199.0
16	4	4	1	3	2	70.6	64.7	70.6	205.9	50.0	50.0	40.0	140.0	60.3	57.4	55.3	173.0
初黏力	I_j	894.2	1000.0	923.5	1059.0	894.2											
	II_j	952.9	994.1	947.2	958.8	1024.0											
	III_j	929.7	947.0	959.1	811.8	970.5											
	IV_j	1006.0	841.2	952.8	953.2	894.0											
	R_j	27.95	39.70	8.90	61.80	32.50											
持黏力	I_j	646.8	558.6	620.0	686.8	626.8											
	II_j	766.9	720.1	626.8	575.3	570.0											
	III_j	523.3	630.1	740.2	636.8	658.7											
	IV_j	642.0	670.2	592.0	680.1	723.5											
	R_{ij}	60.90	40.38	37.05	27.88	38.38											
综合评分	I_j	770.7	779.6	772.0	873.0	760.8											
	II_j	860.3	857.4	787.3	767.4	796.9											
	III_j	726.5	788.7	849.6	724.6	814.9											
	IV_j	824.2	756.0	772.8	816.7	809.1											
	R_j	33.45	25.35	19.40	37.10	13.53											

膜,膏面向上,固定于长30 cm、与水平面成30°的斜面,斜面上部10 cm及下部15 cm用厚的涤纶薄膜覆盖,中间留出5 cm固定膏面,将不同质量规格的钢球自斜面顶端自由滚下,记录供试品黏性面能粘住的最大号钢球,评价其初黏性。

持黏力:参照2015年版《中国药典(一部)》通则0952黏附力测定法第二法(持黏力的测定)及文献[4],取7 cm×10 cm水凝胶膏剂,贴在洁净的不锈钢板上,均匀压紧至与平面完全贴合,静置20 min,将不锈钢板垂直放置,在其距离底端向上2.5 cm处挂200 g砝码,秒表记录水凝胶膏剂挂上30 min后,卸去重物,测量供试品位移动值。

2.4 结果分析

由表2可见,各因素对初黏力的影响程度依次为D>B>E>A>C,各因素对持黏力的影响程度依次为A>B>E>C>D。由表3可见,A,B,D用量对其性能影响显著($P<0.01$),因素C次之,选取显著因素的最优水平A₂B₂C₃D₁;方差分析中,因素E虽无显著影响,综合考虑其对初黏力和持黏力的影响,选取E₃。故最优基质配方为A₂B₂C₃D₁E₃,即NP-800 6.0%,甘氨酸铝0.2%,甘油30.0%,CMC-Na 1.5%,中药细粉2.0%。

表3 正交试验方差分析结果

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F值	临界值	P
A	866.56	3	288.9	9.77	2.92*	<0.01
B	474.24	3	158.1	5.34	4.51**	<0.01
C	338.46	3	112.8	3.81		<0.05
D	1022.67	3	340.9	11.52		<0.01
E	147.28	3	49.09	1.66		
SS ₂	946.67	32	29.58			

注:*为 $F_{0.05}(3,32)$,**为 $F_{0.01}(3,32)$ 。

2.5 验证试验

根据正交试验筛选的最优基质配方,按2.2项下方法制备5批样品,进行初黏力和持黏力测定。由表4可见,其中初黏力测定中供试品黏性面能粘住的最大号钢球与正交试验结果相当,持黏力测定值与正交试验中最佳值相当,所得水凝胶膏剂综合评分较高。

表4 验证试验结果(分)

指标	1	2	3	4	5	$\bar{X}$
初黏力	94.1	94.1	88.2	100.0	100.0	95.3
持黏力	100.0	66.7	66.7	100.0	66.7	80.0
综合评分	97.1	80.4	77.5	100.0	83.4	87.7

3 讨论

巴布贴基质配方是成型工艺中的重要环节^[5-6],中药浸膏中含有多种离子和其他成分等,加入后易对巴布贴的成型造成影响。以往很多研究的思路是先优化空白基质,再在其基础上考察空白基质与药物的配比,但空

白基质和含药基质的性能会有很大差异,且不同中药浸膏会产生不同的影响^[7-9]。本试验中将中药浸膏与巴布贴其他辅料一同作为试验结果的影响因素,直接得到含药巴布贴的最优基质配比,省去了加药后对基质的调整环节。

为了提高巴布贴的成型性及稳定性,基质配方中一般要加入一定量的填充剂。目前,使用较多的填充剂有高岭土、氧化锌、碳酸钙等^[10-11]。本试验中尝试使用中药细粉作为填充剂,并在单因素试验中比较了中药细粉与其他常用填充剂对巴布贴性能的影响,结果显示,中药细粉作填充剂的巴布贴性能良好,与其他填充剂比较无明显差异,故被选为新型填充剂,同时也作为药物成分,与中药浸膏构成双储药库。其中,中药浸膏中的有效部位首先透过皮肤进入血液循环系统发挥药效,为第一储药库;随着浓度不断降低,巴布贴中的第二储药库即中药粉末被其中的水分提取出有效群体不断弥补药物浸膏浓度的降低,可提供平衡的药物有效部位浓度,延长降压的持续时间。

综上所述,中药降压穴位磁疗巴布贴具有双储药库的药效降压和磁疗降压的联合作用,有效延长降压的持续时间,达到长效作用。巴布贴具有载药量大,使用方便等优点,可用于高血压的防治。同时,将穴位刺激通过经络传感影响多层次的生理功能,产生生理放大效应。今后试验中将进一步研究其降压效果。

参考文献:

- [1] 谢 华. 磁疗法应用于高血压自我管理的疗效观察[J]. 求医问药,2013,11(2):442-443.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:130-131.
- [3] 刘 森. 青风藤巴布剂的研究[D]. 西安:西北大学,2009.
- [4] 高 苑,薛 晶,刘 芳,等. 鱼腥草挥发油-尼古丁水凝胶膏剂基质配方的优化[J]. 中成药,2018,40(1):222-224.
- [5] 鲁 娜,熊登科,杨 硕,等. 蓝连儿童清热巴布贴基质处方的优化研究[J]. 中国药房,2015,26(31):4412-4415.
- [6] 陈永财,周 斌,邵炳忠. 乳癖康巴布剂制备工艺研究[J]. 中国药业,2008,17(17):39-41.
- [7] 汪小根,邹玉繁,陈瑜珍. 均匀设计法筛选广藿香有效部位巴布剂的基质处方[J]. 中国中药杂志,2008,33(6):638-641.
- [8] 王璐璐,刘炳周,王 满,等. 主成分分析结合均匀设计法用于优选桂芍巴布贴制备工艺的研究[J]. 中草药,2016,47(10):1682-1689.
- [9] 杜松云. 喘数灵巴布剂的药学研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2007.
- [10] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:278-279.
- [11] 呼永河,刘爱琴,李 静,等. 中药巴布剂的基质研究进展[J]. 医学综述,2012,18(13):2093-2096.

(收稿日期:2018-07-15)