

正交设计优选化瘀散凝胶贴膏基质配方

黄雍^{1,2}, 文敏¹, 杨磊^{1,2}, 戴冰^{1*}, 李玉星³ (1.湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2.全国名老中医药专家张志国传承工作室, 长沙 410007; 3.湖南中医药大学, 长沙 410013)

摘要: 目的 优选化瘀散凝胶贴膏基质配方制备工艺的最佳条件。方法 采用正交设计试验, 以凝胶贴膏的初黏力、持黏力、剥离强度及追随性为考察指标, 对聚丙烯酸钠、明胶、甘油和丙二醇的用量进行优选, 确定基质中不同辅料的最佳配比。结果 优选出化瘀散凝胶贴膏最佳基质处方配比为聚丙烯酸钠: 明胶: 甘油: 丙二醇=4: 3: 3: 2。结论 以最优处方基质配制备的凝胶贴膏, 表面平整光滑, 具有良好的黏附性和保湿性。

关键词: 化瘀散; 凝胶贴膏; 正交设计法

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)09-1299-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.006

引用本文: 黄雍, 文敏, 杨磊, 等. 正交设计优选化瘀散凝胶贴膏基质配方[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1299-1302.

Study on Optimizing Matrix Formulation of Huayusan Gel Patch by Orthogonal Design

HUANG Yong^{1,2}, WEN Min¹, YANG Lei^{1,2}, DAI Bing^{1*}, LI Yuxing³ (1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2. Zhang Zhiguo National Heritage of Traditional Chinese Medicine Expert Studio, Changsha 410007, China; 3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize preparation technology of matrix formulation of Huayusan gel patch. **METHODS** The orthogonal experiment was used to adjust the dosage of sodium polyacrylate, gelatin, glycerin and propylene glycol and determine optimized proportion of different excipients in matrix with temperciance, permanent adhesion, peel strength, tracing ability of gel patch as the indexes. **RESULTS** The optimized proportion of matrix formulation in Huayusan gel patch was sodium polyacrylate: gelatin: glycerin: propylene glycol = 4: 3: 3: 2. **CONCLUSION** The best composition of prescription of Huayusan gel patch is selected. The gel patch made by this prescription is glossy smooth, with pretty good adhesive and humectant properties.

KEY WORDS: Huayusan; gel patch; orthogonal design method

凝胶贴膏系指原料药物与适宜的亲水性基质混合均匀后涂布于背衬材料上制成的贴膏剂^[1]。凝胶贴膏具有载药量大、敷贴性好、刺激性小以及保湿性强等优点^[2]。化瘀散原为湖南中医药大学第一附属医院自制中药复方散剂, 由三七、牛膝等药组成, 主要药效成分为水溶性的三七总皂苷等, 具有清热解毒、抗炎止痛、减轻水肿的功效, 临床上常用于治疗风湿性关节炎、腰腿疼痛等症, 对陈旧性伤痛亦有止痛作用, 且疗效确切。本品外用, 用凡士林或冷开水调敷患处或遵医嘱。但因其外用涂抹使用时患者依从性低、使用次数多、易弄脏衣物, 故拟将其改为凝胶贴膏剂。

作为中药凝胶贴膏研制的第一步, 基质的处方设计极为关键, 尤其是化瘀散凝胶贴膏中的药物为中药提取物的药粉, 且每片凝胶贴膏中承载

的药粉量较大, 成分复杂, 对凝胶贴膏基质的性质和凝胶贴膏的成型与稳定有很大的影响。因此, 化瘀凝胶贴膏的基质品种与中药药膏的合理配比直接关系到该凝胶贴膏性能的优劣。本研究拟以凝胶贴膏的初黏力、持黏力、剥离强度及追随性为考察指标, 对该基质配方中各种基质的用量进行优选, 确定其中不同辅料的最佳配比, 优选化瘀凝胶贴膏基质配方, 为化瘀凝胶贴膏的临床应用提供理论依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器与试剂

GH-951C 型电子剥离试验机(东莞市国鸿检测设备有限公司); CZY-2S 型持黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司); CNY-1 型初黏力测试仪(济南三泉中石实验仪器有限公司); SHZ-III 型循环水

作者简介: 黄雍, 女, 中药师 Tel: 13874804852
E-mail: 1092341361@qq.com

E-mail: 32628426@qq.com

*通信作者: 戴冰, 女, 主任药师, 教授 Tel:

15973157636

式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂); DHG-9023A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司); SK250HP 型医用超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); DZKW-D-2 型电热恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器厂); JJ100 型电子天秤(常熟双杰测试仪器厂)。

聚丙烯酸钠(上海晶纯化学试剂有限公司, 批号: 20140409); 明胶(天津市光复精细化工研究所, 批号: 810615); 甘油、丙二醇(天津市风船化学试剂厂, 批号: 000120140604, 20100401); 其他试剂均为分析纯。

1.2 材料

化痰散提取物, 自制。无纺布、铝箔纸、聚乙烯薄膜均购自上海卫生材料厂。

2 方法与结果

2.1 基质优选

本实验在参考文献^[3-6]及预实验的基础上, 首先对凝胶贴膏黏性影响最大的黏合剂进行筛选, 优选出聚丙烯酸钠、明胶作为黏合剂; 其次, 筛选出甘油、丙二醇作为凝胶贴膏的保湿剂, 其中丙二醇不仅可以作为保湿剂, 还可以发挥其潜溶剂的效用而起到促渗作用。以基质材料为因素, 加入量为水平, 作 $L_9(3^4)$ 正交设计试验, 用成型后凝胶贴膏的初黏力、持黏力、剥离强度、皮肤追随性为考察指标, 对基质各种成分的用量进行优选, 确定基质中不同辅料的最佳配比。

2.2 制备工艺

根据凝胶贴膏基质制备方法^[3]及预实验, 确定本凝胶贴膏基质制备工艺: 固定药物的用量为基质的 25%、水的用量为 60 mL, 按处方量称取聚丙烯酸钠 4 g, 均匀分散于处方量的甘油(3 g)和丙二醇(2 g)中作为 A 相; 将处方量的明胶(3 g)和药物溶解于水中, 并于 50 °C 水浴锅上加热充分溶胀作为 B 相; 搅拌条件下将 B 相加入 A 相中混合均匀, 置 50 °C 水浴锅上加热并不断搅拌, 待基质混合均匀成黏稠状匀质半固态流体后趁热立即涂布于锡箔纸上, 放置干燥箱中 40 °C 干燥 12 h, 取出, 放至室温后加盖聚乙烯薄膜, 切割, 即得。

2.3 考察指标及方法

2.3.1 初黏力的测定^[1](30 分) 采用斜坡滚球法, 即将一不锈钢球从置于倾斜板上的供试品黏性面滚过, 以初黏力为评价指标, 考察膏面能黏住的

最大球号钢球。取供试品 3 片, 除去盖衬, 互不重叠在室温下放置 2 h 以上, 将供试品置于 30° 倾斜板中央, 膏面向上, 斜面上部 10 cm 及下部 15 cm 用 0.025 mm 厚的涤纶薄膜覆盖, 中间留出 5 cm 膏面, 使钢球自斜面顶端自由滚下, 并记录膏体能黏住的最大球号钢球。

评分标准: 各凝胶贴膏黏住最大钢球号数自 3~11 号不等。按公式 $a_i/a_o \times 30$ 评分, a_i 为试验中的实际测定值, a_o 为试验中最高测定值。

2.3.2 持黏力的测定^[1](30 分) 将裁剪成同样大小的巴布剂揭去保护膜, 互不重叠在室温下放置 2 h 以上, 将供试品纵向贴在紧挨着的实验板和加载板的中部, 用 2 kg 的压辊在供试品上滚压 3 次, 供试品在板上黏贴后, 放置 20 min, 固定于试架, 与实验板平行挂上 1 kg 的砝码, 读取凝胶贴膏完全脱离钢板的时间。

评分标准: 按公式 $b_i/b_o \times 30$ 评分, b_i 为试验中的实际测定值, b_o 为试验中最高测定值。

2.3.3 剥离强度的测定^[1](30 分) 将裁剪成同样大小的凝胶贴膏揭去保护膜, 互不重叠在室温下放置 2 h 以上。将供试品背衬用双面胶固定在实验板上, 使供试品平整地贴合在板上, 将供试品黏性面与洁净的聚酯薄膜黏接, 用 2 kg 压辊在供试品上来回滚压 3 次, 以确保黏接处无气泡存在。放置 20 min 后, 在凝胶贴膏的一端做 180° 的折返, 并将该端夹在试验机的拉力测定仪夹具上, 以 300 mm·min⁻¹ 的程度连续将凝胶贴膏从钢板上拉离, 拉力越大, 黏附力越大。

评分标准: 按公式 $c_i/c_o \times 30$ 评分, c_i 为试验中的实际测定值, c_o 为该试验中最高测定值, 因剥离强度越小越好, 故综合评分时以负号代入。

2.3.4 皮肤追随性的测定^[6](10 分) 该项指标借鉴日本评价巴布剂的方法, 将成型巴布剂贴于手腕背部, 用力甩 10 下不脱落, 满分为 10 分, 脱落之前已甩的次数为得分。

评分标准: 按公式 $d_i/d_o \times 10$ 评分, d_i 为试验中的实际测定值, d_o 为试验中最高测定值。

2.4 综合评分的计算

设计 9 组实验, 用初黏力、持黏力、剥离强度、皮肤追随性 4 个指标的加权综合评分为考察指标来评价凝胶贴膏工艺质量。为方便工艺考察, 将上述 4 个指标分别赋予加权值 30, 30, 30, 10,

即方程应该为 $S=30a_i/a_0+30b_i/b_0-30c_i/c_0+10d_i/d_0$ 。
结果见表 1，并把结果代入表 3 中。

2.5 正交试验因素及水平的设计

选取聚丙烯酸钠、明胶、甘油和丙二醇的用量为 4 个影响因素，每个因素设计 3 个考察水平，设计 $L_9(3^4)$ 正交试验，固定每次试验加入的药物为空白基质总质量的 25%，水浴加热法进行制备，按考察评分标准评分，因素水平设计见表 2，正交试验结果和方差分析见表 3~4。

表 1 基质配方考察指标评分统计

Tab. 1 Evaluation of index of matrix formula

编号	初黏力/号	持黏力/s	剥离强度/N	追随性/次	总分
1	3	428	2.56	6	16.23
2	4	356	4.38	9	8.42
3	6	232	5.22	9	3.51
4	9	501	1.32	10	45.44
5	8	388	1.73	10	35.96
6	12	592	0.88	5	54.20
7	7	544	4.87	4	15.81
8	10	732	2.69	4	43.54
9	11	630	3.20	5	39.93

表 2 正交试验因素水平表

Tab. 2 Orthogonal test level of form factors

水平	因素			
	A(聚丙烯酸钠)/g	B(明胶)/g	C(甘油)/g	D(丙二醇)/g
1	3	1	3	1
2	4	2	5	2
3	5	3	7	3

表 3 正交试验结果

Tab. 3 Result of orthogonal test

试验编号	A	B	C	D	总分
1	1	1	1	1	16.23
2	1	2	2	2	8.42
3	1	3	3	3	3.51
4	2	1	2	3	45.44
5	2	2	3	1	35.96
6	2	3	1	2	54.20
7	3	1	3	2	15.81
8	3	2	1	3	43.54
9	3	3	2	1	39.93
K_1	9.420	25.860	38.023	30.740	
K_2	45.200	29.307	31.263	26.143	
K_3	33.093	32.547	18.427	30.830	
R	35.780	6.687	19.596	4.687	

表 4 方差分析

Tab. 4 Result of ANOVA

因素	偏差平方和	自由度	F	显著性
A 聚丙烯酸钠	1 987.206	2	46.105	$P<0.05$
B 明胶	67.089	2	1.577	$P>0.05$
C 甘油	594.507	2	13.793	$P<0.10$
D 丙二醇	43.102	2	1.000	$P>0.05$
E 误差	43.100	2		

注： $F_{0.05}(2,2)=19$ ； $F_{0.10}(2,2)=9$ 。

Note： $F_{0.05}(2,2)=19$ ； $F_{0.10}(2,2)=9$ 。

结果显示，各因素对化瘀凝胶贴膏基质的影响程度依次为 $A>C>B>D$ 。其中 A 因素 $P<0.05$ ，具有显著性差异，提示 A 因素对化瘀凝胶贴膏基质有影响，且影响较大。C 因素 $P<0.10$ ，不具有显著性差异，然根据 F 比以及直观分析，提示 C 因素对化瘀凝胶贴膏基质有一定的影响，故 A、C 因素最佳水平组合为 A_2C_1 。而 B 因素和 D 因素 $P>0.05$ ，均无显著性差异，提示 B、D 因素对化瘀凝胶贴膏基质的影响较小。但综合考虑凝胶贴膏的保湿性、涂展性等因素，故选用 B_3D_2 组合。因此，各因素最佳水平组合为 $A_2B_3C_1D_2$ ，即各基质配比为聚丙烯酸钠：明胶：甘油：丙二醇=0.4：0.3：0.3：0.2。

2.6 验证实验和结果

用优选出的基质配比制备 3 批凝胶贴膏样品，根据初黏力及综合感官指标等，主要考察膏体是否均匀，背衬材料背面有无渗出，以及皮肤的黏着力是否合适等。验证试验结果显示，3 批凝胶贴膏样品初黏力分别为 11，10，11 号，综合感官指标均为“膏体表面均匀，色泽一致，无颗粒状胶团，无气泡，剥离后保护膜上无残留，背面无渗出，赋形性良好，黏着力适宜”。按正交试验优选出的基质配方所制备的凝胶贴膏样品均匀性、涂展性、赋型性及皮肤追随性均较好，且 3 批样品重现性较好，说明该化瘀凝胶贴膏基质配方合理可行，由优选的基质配方制成的凝胶贴膏具有良好的黏附性和保湿性。

3 讨论

基质配方研究是凝胶贴膏研究的基础，也是凝胶贴膏研究的关键技术。凝胶贴膏基质由多种物质组成，其性质与作用各有不同，加上药物本身的性质差异，尤其是中药提取物，因含药量大，成分复杂，其内含成分的理化性质(如极性、溶解性和挥发性等)差异亦较大，因此凝胶贴膏的基质

品种与药膏的合理对比对凝胶贴膏的成型有很重要的影响。本实验中化癥散药膏含量为 25%，将聚丙烯酸钠、甘油、丙二醇和明胶先充分溶解，再与药膏混匀，搅拌形成的药膏呈深棕褐色，具有一定稠度，黏弹性好，软硬适宜。

凝胶贴膏基质的制备工艺除与各基质的用量有关外^[7-9]，与混合搅拌的时间、速度以及干燥时间、温度均有关系。搅拌时间太长则基质的延展性变差，使涂布变得困难，一般为 20~40 min，需根据药量而定。搅拌速度太快，容易使高分子基质的分子链断裂而降低凝胶贴膏的黏性，并且容易引入气泡，影响凝胶贴膏的外观，如果有必要，可以采用冷冻或超声法进行脱泡处理。搅拌温度对膏剂质量也有一定的影响：温度高，膏体形变较快，容易混合，能使膏体中各组分均匀分布，易于涂布；但是温度太高，也会使膏体黏性下降。故一般控制<60℃，以 50℃为宜。此外，本实验材料中含有明胶和三七皂苷，加热条件下明胶可溶于水，但温度过高易分解，高温下皂苷不稳定，故水浴温度也应控制在 50℃左右。干燥温度和时间也会影响凝胶贴膏的含水量，从而影响膏剂的黏性及其他性质，如凝胶贴膏含水量过高，保护膜不易撕开或药膏易残存于皮肤上；水分过低，会降低用药后的皮肤舒适度，降低药物的渗透性能，从而影响制剂的疗效。因此，使凝胶贴膏含水量控制在适宜的范围内，关键在于控制适宜的干燥温度和时间。

基质用量最佳配比：根据正交设计试验得出的聚丙烯酸钠-明胶-甘油-丙二醇最佳配比为 0.4：0.3：0.3：0.2。按该配比制备 3 批凝胶贴膏样品，

黏力适中，膜残留少，均匀性、涂展性、皮肤追随性均较好，且 3 批样品重现性好，说明配方合理可行。但由于本实验只对该凝胶贴膏的基质配方进行筛选，未能考察制剂溶出特性，拟在后期研究中对凝胶贴膏的制剂溶出特性和累积透皮吸收值进行研究，为该制剂的临床应用提供理论依据。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2015: 附录 22-23, 130-131.
- [2] 杜丽娜, 朱伟南, 刘晓妍, 等. 防治哮喘用白芥子涂法复方巴布剂的制备及体内外研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4596-4602.
- [3] CHENG Y C, ZHOU B. Orthogonal testing method optimal preparation matrix formula of Ruyijin-huangsan cataplasma [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2008, 20(9): 12-14.
- [4] ZHANG X Y, HAN J W, LIU D. Study on the preparation of Gongning cataplasma [J]. J Hubei Univ Chin Med(湖北中医学院学报), 2009, 11(6): 37.
- [5] DU J P, SHI Z Q, LIU J. Optimization of matrix formulation and preparation procedure of bitongxiao cataplasma by uniform design [J]. J Guangdong Pharm Coll(广东药学院学报), 2009, 25(3): 230.
- [6] XUE B J, LONG Z X, WANG Y R. Optimization of matrix prescription and preparation process of Xuanshe Painkillers cataplasma using uniform design [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2008, 19(6): 499.
- [7] SHI Y J, YUAN P W, WANG H, et al. Preparation technology optimization of xiaozhong cataplasma by central composite design-response surface method and preliminary clinical effect evaluation [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2014, 37(9): 1663-1667.
- [8] BI J Y, LIU S X, WANG P. New development of TCM cataplasma [J]. Western J Tradit Chin Med(西部中医药), 2014, 27(1): 132-135.
- [9] 张萍, 付强, 任永申, 等. 近五年中药巴布剂的研究进展[J]. 中国现代中药, 2007, 9(1): 30-32, 35.

收稿日期: 2017-11-09

(本文责编: 曹粤锋)