

# 均匀设计法优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方

严国鸿<sup>1\*</sup>, 潘旭东<sup>1</sup>, 李煌<sup>2</sup>, 褚克丹<sup>2</sup>, 徐伟<sup>2</sup>, 夏裕发<sup>2</sup>

(1. 福建中医药大学附属人民医院, 福州 350004; 2. 福建中医药大学药学院, 福州 350122)

**[摘要]** 目的: 优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方。方法: 以初黏力、剥离强度和综合感观评分为综合评价指标, 选择聚丙烯酸钠(NP700)为骨架材料, 高岭土为填充剂, 卡波姆940、聚乙烯醇(PVA-124)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为增黏剂, 甘油为保湿剂, 甘羟铝为交联剂, 柠檬酸为交联调节剂, 蓖麻油为软化剂, 采用均匀设计优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方。结果: 最佳基质处方质量比 NP700: 卡波姆940: PVA-124: CMC-Na: 高岭土: 甘油: 甘羟铝: 柠檬酸: 蓖麻油 = 1.68: 0.43: 0.1: 0.33: 1.08: 12.0: 0.09: 0.14: 0.05; 初黏力 12.1 mm, 剥离强度 34.56 s, 综合感官得分 27.7。结论: 制备的双藤痹痛凝胶膏剂外观光滑平整, 具有适宜的黏附性, 无膜残留, 皮肤追随性较好。

**[关键词]** 均匀设计; 双藤痹痛凝胶膏剂; 基质处方; 初黏力; 剥离强度; 综合感观评分

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0011-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150011

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1539.011.html>

**[网络出版时间]** 2014-06-09 15:39

## Optimization of Matrix Formulation of Shuangteng Bitong Gel Ointments by Uniform Design

YAN Guo-hong<sup>1\*</sup>, PAN Xu-dong<sup>1</sup>, LI Huang<sup>2</sup>, CHU Ke-dan<sup>2</sup>, XU Wei<sup>2</sup>, XIA Yu-fa<sup>2</sup>

(1. Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China;  
2. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize matrix formulation of Shuangteng Bitong gel ointments. **Method:** Taking initial adhesion, peeling strength and overall sensory score as comprehensive evaluation indexes, sodium polyacrylate (NP700) as framework material, kaolin as filler, carbomer 940, polyvinyl alcohol (PVA-124) and

**[收稿日期]** 20131110(007)

**[基金项目]** 福建省科技厅重大专项(2009YZ0001-1-1); 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI01B05)

**[通讯作者]** \* 严国鸿, 学士, 副主任药师, 从事中药制剂及质量控制研究, Tel: 0591-83947179, E-mail: yangh8888@163.com

[2] 石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素的理化性质及其稳定性影响因素研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 843.

[3] 刘美辉, 濮存海. 灯盏花素-β-环糊精包合物片剂的制备工艺研究[J]. 中国药业, 2011, 20(17): 40.

[4] Srikanth M V, Sunil S A, Rao N S, et al. Design and *in vitro* evaluation of effervescent gastric floating drug delivery systems of propranolol HCl[J]. Invest Clin, 2012, 53(1): 60.

[5] 张瑜, 杨磊. 星点设计-效应面法优化盐酸小檗碱胃漂浮小丸处方的研究[J]. 中成药, 2012, 34(2): 251.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XC.

[7] 周朝桂. 星点设计-效应面法优化罗红霉素掩味包衣处方[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(4): 197.

[8] 许英爱, 范国荣, 高申, 等. 灯盏花素大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2007, 38(7): 1036.

[9] 唐晓养, 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物改善大鼠小肠吸收的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 222.

[责任编辑 刘德文]

sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) as thickening agent, glycerin as humectant, dihydroxyaluminum aminoacetate as crosslinking agent, citric acid as crosslinked regulator, castor oil as softener, matrix formulation of Shuangteng Bitong gel ointments was optimized by uniform design. **Result:** Optimum matrix formulation was as following: NP700: carbomer 940: PVA-124: CMC-Na: kaolin: glycerin: dihydroxyaluminum aminoacetate: citric acid: castor oil = 1.68: 0.43: 0.1: 0.33: 1.08: 12.0: 0.09: 0.14: 0.05; initial adhesion was 12.1 mm, peeling strength was 34.56 s, overall sensory score was 27.7. **Conclusion:** These prepared Shuangteng Bitong gel ointments had smooth appearance and no film residue with good adhesive property and good skin adhesive ability.

[**Key words**] uniform design; Shuangteng Bitong gel ointments; matrix formulation; initial adhesion; peeling strength; overall sensory score

凝胶膏剂系指药材提取物、药材或化学药物与适宜的亲水性基质混匀后,涂布于背衬材料上制成的贴膏剂<sup>[1]</sup>。与传统贴膏相比,该剂型具有载药量较大、透气性好、可反复黏贴、不污染衣物等优点<sup>[2]</sup>,特别适于中药多组分、大剂量的用药特点<sup>[3]</sup>。但凝胶膏剂仍存在黏性差、内聚力不足、反复揭扯性能差等问题,这些不足主要受基质影响,提示基质处方筛选是凝胶膏剂研究的重要环节。药物,特别是成分复杂、用量较大的中药浸膏对凝胶膏剂的黏附性能影响较大<sup>[4]</sup>。凝胶膏剂除应具有一定的黏性和内聚力外,还要有较好的均匀性、涂展性等<sup>[5]</sup>。

双藤痹痛方为福建中医药大学阮时宝教授的临床验方,由雷公藤、青风藤等多味中药组成,具有明确的治疗风湿热痹证作用。本实验拟运用现代经皮给药制剂技术将我院院内制剂双藤痹痛酊(原名痹痛灵酊,批准文号为闽药制 Z20110008)研制成外用凝胶膏剂,以初黏力和剥离强度为量化指标,膏体的均匀性、涂展性、柔软性、膜残留量及其对皮肤的追随性等为综合感官评价指标,采用均匀设计优选基质处方,通过计算机辅助试验设计并对数据进行二次多项式逐步回归分析处理,以扩大该制剂的患者用药范围并提高其患者依从性。

## 1 材料

SPS402F 型电子天平(美国奥豪斯公司),DHG-9030 型电热恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),85-2 型恒温磁力搅拌器(苏州学森仪器设备有限公司),GB308-77 型标准钢球(济南兰光机电技术有限公司),涂布机、初黏力和剥离强度测试装置均为实验室自制。

聚丙烯酸钠(NP-700)、卡波姆 940(青岛天力源生物科技有限公司),甘羟铝、无纺布、聚乙烯薄膜(广州市拜澳生物科技有限公司),聚乙烯醇 124(PVA-124)、高岭土、柠檬酸、甘油、蓖麻油、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、三乙醇胺(国药集团化学试剂

有限公司),双藤痹痛方干浸膏粉(自制),水为自制去离子水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 含药凝胶膏剂的制备** 将 NP700 与 CMC-Na 混匀后分散在甘油中,边搅拌边倒入混有高岭土的适量水中溶胀,作为 A 相;将卡波姆 940 用适量水溶胀,用三乙醇胺调节 pH 约 7,作为 B 相;将 PVA-124 置于 80 °C 水中溶解,冷却至室温作为 C 相;将柠檬酸、甘羟铝用适量水溶解,与干浸膏粉一起分散在甘油中,作为 D 相;依次向 A 相中加入 B 相、C 相、D 相和蓖麻油,加入时需先混匀,混匀后涂布,置于 55 °C 烘箱内放置 3 h,放冷,盖膜,即得。

**2.2 凝胶膏剂的质量评价** 以初黏力、剥离强度、综合感官评分 3 个指标的加权综合评分为考察指标,参照文献[6]将上述 3 个指标分别赋予加权值 40,30,30,即加权综合评分 = 初黏力(最小值/测得值) × 40 + 剥离强度(测得值/最大值) × 30 + 综合感官评分值。

**2.2.1 初黏力的测定** 参考美国压敏胶带协会 PSTC-6 法,采用滚球平面停止法测定。滚球从 25 ° 斜面上经过 20 cm 滚下,经过水平放置的凝胶膏剂表面,测定滚球在凝胶膏剂膏面的滚动距离,判定凝胶膏剂的黏性大小。每个样品重复测定 6 次,取平均值。经预试验选择 22 号球,直径 17.462 mm,滚动距离越小,黏性越大,以测定最小值为 40 分,其他样品按(最小值/测得值) × 40 计算得分。

**2.2.2 剥离强度的测定** 将凝胶膏剂裁剪成 3.8 cm × 8.0 cm 的块状,其中上端 1.0 cm 用于悬挂重物,作为自由端,3.8 cm × 7.0 cm 为实验区域。取下凝胶膏剂防黏层黏贴在经清洁的不锈钢板上,凝胶膏剂的短边与不锈钢板上的刻线齐平,凝胶膏剂的长边与不锈钢板的长边平行用压辊来回滚动压紧,确保黏接处无气泡存在,在自由端反向 180 ° 方向系挂重 150 g 的砝码,并用手托住,放开砝码的同

时用秒表记录下试验区域完全脱离钢板的时间,重复3次,取平均值,以秒表测得最大值为30分,其他样品按(测得值/最大值)×30计算得分。

**2.2.3 综合感观评分** 以膏体的均匀性、柔软性、涂展性、膜残留量及其对皮肤追随性为评价指标,每项指标最高分均为6分,满分30分。均匀性指制备的膏体均匀、稠度适宜,涂布在无纺织物上无颗粒状、粗丝状胶团、细腻、薄厚一致。柔软性指制备的膏体柔软度适中。涂展性表示用自制涂布器涂布时,抛锚性好,膏体均匀不断条。膜残留量指180°剥离后,根据残留在聚乙烯薄膜上的量来打分。皮肤追随性是指成型凝胶膏剂贴于手腕背部,用力甩10

下,根据脱落情况进行打分,以不脱落者为满分。

**2.3 均匀设计试验** 以NP700为骨架材料,高岭土为填充剂,卡波姆940、PVA-124和CMC-Na为增黏剂,甘油为保湿剂,甘羟铝为交联剂,柠檬酸为交联调节剂,蓖麻油为软化剂。在预试验基础上,采用拟水平法,将各因素的考察范围分为4个水平重复使用,固定加药量1g,约占凝胶膏剂基质的4%,蓖麻油0.05g,柠檬酸用量为甘羟铝的1.5倍。以初黏力、剥离强度、综合感观评分的综合评分为指标,采用 $U_{17}(17^{16})$ 均匀设计优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方<sup>[7]</sup>,因素水平见表1,试验安排及结果见表2。

表1 双藤痹痛凝胶膏剂基质处方均匀试验因素水平

水平	$X_1$ NP700	$X_2$ 卡波姆 940	$X_3$ PVA-124	$X_4$ CMC-Na	$X_5$ 高岭土	$X_6$ 甘油	$X_7$ 甘羟铝
1~4	1.2	0.2	0.10	0.1	0.6	6	0.06
5~8	1.5	0.3	0.15	0.2	1.0	8	0.08
9~12	1.8	0.4	0.20	0.3	1.4	10	0.10
13~16	2.1	0.5	0.25	0.4	1.8	12	0.12

表2 双藤痹痛凝胶膏剂基质处方均匀试验安排

No.	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$	$X_7$	初黏力 ( $Y_1$ )/mm	剥离强度 ( $Y_2$ )/s	感观得分 ( $Y_3$ )	综合评分 ( $Y$ )
1	1.2	0.2	0.15	0.30	1.4	12	0.12	17.0	31.84	14	65.26
2	1.2	0.3	0.20	0.10	0.6	10	0.12	17.9	34.75	21	73.29
3	1.2	0.4	0.10	0.30	1.8	8	0.10	23.8	27.62	15	55.48
4	1.2	0.5	0.15	0.10	1.0	8	0.10	14.3	29.10	27	80.92
5	1.5	0.2	0.25	0.30	1.8	6	0.08	18.8	33.24	18	67.95
6	1.5	0.3	0.10	0.10	1.4	12	0.08	11.0	28.26	24	86.52
7	1.5	0.4	0.15	0.30	0.6	12	0.06	12.8	27.44	23	79.29
8	1.5	0.5	0.25	0.10	1.4	10	0.06	15.7	28.12	20	70.47
9	1.8	0.2	0.10	0.40	1.0	8	0.12	16.1	35.31	25	80.41
10	1.8	0.3	0.20	0.20	1.8	6	0.12	18.1	32.85	19	69.51
11	1.8	0.4	0.25	0.40	1.0	6	0.10	13.2	37.64	26	89.37
12	1.8	0.5	0.10	0.20	0.6	12	0.10	13.5	30.59	25	81.93
13	2.1	0.2	0.20	0.40	1.4	10	0.08	17.2	29.84	30	79.3
14	2.1	0.3	0.25	0.20	0.6	10	0.08	14.4	26.64	22	73.69
15	2.1	0.4	0.15	0.40	1.8	8	0.06	16.7	31.63	18	69.63
16	2.1	0.5	0.20	0.20	1.0	6	0.06	15.6	30.22	20	72.38

通过DPS 7.05分析软件对试验数据进行二次多项式逐步回归分析<sup>[8]</sup>,得各评价指标与影响因素间的回归方程分别为  $Y_1 = 73.05 - 14.47X_1 - 7.17X_6 + 0.54X_6^2 - 938.63X_7^2 + 69.02X_1X_4 -$

$14.38X_3X_5 - 39.58X_4X_5 - 8.37X_4X_6 + 91.60X_5X_7$  ( $r = 0.9570, P = 0.0127$ ),  $Y_2 = -11.89 + 196.59X_3 + 124.98X_4 - 4.05X_5 + 1.42X_6 - 25.59X_7 - 601.53X_3^2 - 58.95X_3X_4 + 31.04X_3X_5 -$

9. 14 $X_4X_5$  - 10. 67 $X_4X_6$  + 9. 66 $X_6X_7$  ( $r=0.9988, P=0.0001$ ),  $Y_3 = -109.74 + 34.58X_1 + 378.57X_2 + 69.61X_5 - 202.92X_2^2 - 14.42X_5^2 + 1224.32X_7^2 - 87.64X_1X_2 - 73.08X_2X_5 + 0.16X_2X_6 - 90.50X_2X_7 - 0.98X_3X_6 - 158.26X_5X_7$  ( $r=0.9952, P=0.0107$ ),  $Y = -171.64 + 199.98X_1 + 2210.78X_7 - 63.08X_1^2 - 23.4X_5^2 - 11020.85X_7^2 + 29.50X_1X_5 - 229.06X_1X_7 - 45.63X_3X_5 + 457.44X_3X_7 + 66.92X_5X_7$  ( $r=0.9934, P=0.0004$ ), 各回归方程的相关系数均  $>0.9$ , 经  $F$  检验具有显著意义, 表明方程的相关性好, 置信度较高, 可用于评价各指标与影响因素间相应关系。各因素对综合评分的影响分析见表 3, 结果表明  $X_1$  与  $X_5, X_3$  与  $X_5$  间存在交互作用, 且具有显著性影响;  $X_1$  与  $X_7, X_3$  与  $X_7, X_5$  与  $X_7$  间亦存在交互作用, 但对综合评分影响不显著。采用 DPS 7.05 分析软件, 取加权综合得分最大值, 并结合实际工作需要, 最终确定双藤痹痛凝胶膏剂的最佳基质配比为 NP700: 卡波姆940: PVA-124: CMC-Na: 高岭土: 甘油: 甘羟铝: 柠檬酸: 蓖麻油 = 1.68: 0.43: 0.1: 0.33: 1.08: 12.0: 0.09: 0.14: 0.05。

表 3 各因素 (交互因素) 对双藤痹痛凝胶膏剂  
基质处方综合加权评分的影响

因素	偏相关系数	$t$ 检验值	$P$
$X_1$	0.8699	3.9431	0.0076
$X_7$	0.9265	5.5063	0.0015
$X_1^2$	-0.9273	5.5410	0.0015
$X_5^2$	-0.9758	9.9862	0.0001
$X_7^2$	-0.9682	8.6527	0.0001
$X_1X_5$	0.9802	11.0689	0.0001
$X_1X_7$	-0.5485	1.4667	0.1928
$X_3X_5$	-0.8071	3.0563	0.0223
$X_3X_7$	0.7069	2.2348	0.0668
$X_5X_7$	0.5856	1.6155	0.1573

2.4 验证试验 按优选的基质配比制备 3 批双藤痹痛凝胶膏剂, 测得初黏力分别为 12.5, 12.0, 11.7 mm, 剥离强度分别为 36.49, 31.82, 35.37 s, 综合感官得分依次为 27, 28, 28, 计算综合评分均无明显差异, 制备的凝胶膏剂外观平整光滑,

且黏性能满足贴敷给药要求。

### 3 讨论

制备的双藤痹痛凝胶膏剂属于交联型凝胶膏剂, 铝离子逐渐从甘羟铝与柠檬酸形成的络合物中解离出来, 与基质中部分中和 NP700 分子链上羧基螯合, 是凝胶膏剂成型的重要因素。理论上  $Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Al^{3+}$  等高价金属离子均有交联作用, 但以铝盐最为常用, 凝胶膏剂大部分以甘羟铝作为交联剂。不加交联调节剂时, 甘羟铝本身不解离铝离子, 不与聚合物中羧基发生反应<sup>[9]</sup>, 因此需要添加交联调节剂调节铝离子的释放速度。一般而言, 交联调节剂酸性越强, 铝离子释放速度越快, 交联速度越快。但交联速度的过快或过慢均不适合实际生产需要, 交联过快不易涂布, 交联过慢膏体较稀, 含膏量减少。

### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 9.

[2] 夏裕发, 褚克丹, 李煌, 等. 治疗类风湿性关节炎的中药经皮给药制剂研究概况 [J]. 中医外治杂志, 2012, 21 (1): 44.

[3] 贾伟, 高文远, 王涛, 等. 中药巴布剂的研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28 (1): 7.

[4] 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.

[5] 薛宝娟, 龙致贤, 王玉蓉. 均匀设计法优选玄磨止痛巴布剂基质配方研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19 (6): 499.

[6] 李玲慧, 黄海波, 楼步青, 等. 正交实验法优选双黄巴布剂的基质配方 [J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24 (3): 55.

[7] 曾昭钧. 均匀设计及其应用 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 23, 127.

[8] 李智勇. 中药复方经皮给药制剂——癌痛巴布剂的研制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.

[9] 侯雪梅. 水凝胶贴剂基质的机理和应用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.

[责任编辑 刘德文]