

星点设计-效应面法优选活血巴布膏成型工艺

赵立建^{1,2}, 刘善新², 苏韶², 毕建云¹, 王平^{2*}, 冯程³

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014;
3. 济南市中医医院, 济南 250012)

[摘要] 目的: 优选活血巴布膏的成型工艺, 为制备符合临床需要的巴布膏奠定基础。方法: 以黏附性、外观均匀性、膜残留性、皮肤追随性、揭帖性与基质残留、涂展性等的综合评分为因变量, 在单因素试验基础上, 采用星点设计-效应面法考察聚丙烯酸钠-700, 甘油, 甘羟铝及聚维酮 K-90 用量对活血巴布膏成型工艺的影响。结果: 活血巴布膏基质最佳配比聚丙烯酸钠-700-聚乙烯醇-甘油-甘羟铝-聚维酮 K-90-微粉硅胶-水-药膏为 4.7:0.5:29.2:0.5:3:4:22.4:12.9。制备的活血巴布膏易于涂布、膏面光洁、色泽一致、裱衬平整无渗漏、皮肤追随性及初黏力良好、揭贴无痛感、无残留。结论: 优选的成型工艺科学合理、稳定可行, 为活血巴布膏的开发提供参考。

[关键词] 活血巴布膏; 基质配比; 成型工艺; 聚丙烯酸钠-700; 甘羟铝; 微粉硅胶

[中图分类号] R283.6; R944.2+1; TS941.498 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0019-04

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2016130019

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160512.1604.012.html>

[网络出版时间] 2016-05-12 16:04

Optimization of Preparation Process of Huoxue Cataplastm by Central Composite Design-response Surface Methodology

ZHAO Li-jian^{1,2}, LIU Shan-xin², SU Ming², BI Jian-yun¹, WANG Ping^{2*}, FENG Cheng³

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;
2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;
3. Ji'nan Municipal Hospital of TCM, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of Huoxue cataplastm. **Method:** Taking composite score of adhesion, appearance uniformity, film residue, skin compliance, spreadability and others as index, based on single factor tests, central composite design-response surface methodology was used to optimize preparation process with amounts of sodium polyacrylate-700, glycerin, aluminium glycinate and povidone K-90 as factors. **Result:** Optimum substrate composition was sodium polyacrylate-700/polyvinyl/glycerin/aluminium glycinate/povidone K-90/aerosil/water/ointment was 4.7:0.5:29.2:0.5:3:4:22.4:12.9. Cataplastm was coated easily with smooth cream surface, consistent color, good skin followability and no leakage. **Conclusion:** This preparation process is rational and suitable for production of Huoxue cataplastm.

[Key words] Huoxue cataplastm; matrix prescription; molding process; sodium polyacrylate-700; aluminium glycinate; aerosil

活血巴布膏为中药复方制剂, 是山东省医学科学院附属医院师彬主任医师长期临床经验的总结,

[收稿日期] 20150807(002)

[基金项目] 山东省自主创新成果转化重大专项(2012ZHZX1C0405)

[第一作者] 赵立建, 在读硕士, 从事中药新剂型与新制剂研究, Tel:0531-82949812, E-mail: zhaoliwishes@qq.com

[通讯作者] *王平, 副研究员, 从事中药药理研究, Tel:0531-82949849, E-mail: wangpingjinan@163.com

由续断、肉桂、皂角刺、威灵仙等共 12 味药物组成,具有温经活血、祛风除湿、消肿止痛的功能,适用于寒湿阻痹型骨性关节炎。基质的性能是决定巴布膏质量好坏的重要因素。良好的基质需具备一定条件,包括对主药的稳定性无影响、有适当的黏弹性、在一定时间内稳定并具有保湿性、对皮肤无刺激等。现代研究表明内聚力强的高分子聚合物交联型基质能够更好地吸收和承载多种水溶性和脂溶性的中药提取物,并予以“凝胶化”成型,因此得到了广泛应用;而交联型基质一般是由交联剂、填充剂、保湿剂、透皮促进剂等成分组成,各成分性质和作用的不同决定了其配比的差异^[1]。本实验采用单因素试验及星点设计-效应面法优选活血巴布膏的成型工艺,通过多元二次回归方程拟合因素与响应结果之间的函数关系,通过回归分析寻求最优配方组成或工艺参数,为该制剂的开发提供参考。

1 材料

CZY-Z 型初黏力测试仪, CZY-6S 型持黏力测试仪, BLD-200N 型电子剥离试验机(济南兰光机电技术有限公司), T-3000 型涂布机(北京同德创业科技有限公司), LHP-250 型恒温恒湿培养箱(上海三发科学仪器有限公司)。氮酮(天津市大茂化学试剂厂), 甘油(天津市富宇精细化工有限公司), 聚丙烯

酸钠-700(NP-700)和甘羟铝(上海德祥医药科技有限公司), 聚乙烯醇(PVA, 上海风泓药用辅料技术有限公司), 聚维酮 K-90(PVP K-90, 上海运宏化工制剂辅料技术有限公司), 微粉硅胶(山东聊城阿华制药有限公司), 所用药物稠膏系山东省中医药研究院本课题组自制而成, 水为自制纯净水, 试剂为色谱纯或分析纯。

2 方法与结果

2.1 基质制备 将 NP-700 置于甘油中, 加入甘羟铝和 3% 氮酮, 搅拌均匀, 作为 A 相。PVA 于 75 °C 条件下加水溶解, 用水补足失量, 加入 PVP K-90, 搅拌均匀, 超声处理(250 W, 33 kHz) 15 min, 加入微粉硅胶, 搅拌均匀, 作为 B 相(加水量是 B 相质量的 3 倍)。将 A 相加至 B 相中, 边加边搅拌。在 65 °C 水浴中缓慢搅拌, 速度以不产生气泡为宜, 搅拌至基质混合均匀。加入提取稠膏, 继续在 65 °C 水浴中搅拌至均匀, 超声处理 20 min。水浴 65 °C 加热, 趁热涂布于无纺布背衬上, 涂布温度 45 °C, 厚度约 2.0 mm, 放置干燥箱中 40 °C 干燥 12 h, 取出, 盖上保护膜, 置封口袋中密封保存^[1-2]。

2.2 考察指标与评分标准^[3-4] 以巴布膏样品的黏附性、外观均匀性、膜残留性、皮肤追随性、揭帖性与基质残留、涂展性等为考察指标, 各指标评分之和为综合评分, 总分 200 分, 评分标准见表 1。

表 1 活血巴布膏成型的评分标准

Table 1 Grading of forming of Huoxue catapasm

指标	评分标准
膜残留性	<0.05 g 记 20 分; 0.05 ~ 0.06 g 记 15 分; 0.06 ~ 0.07 g 记 10 分; 0.07 ~ 0.08 g 记 5 分; >0.1 g 记 0 分
皮肤追随性	甩动并弯曲 10 次后样品未脱落记 25 分; 甩动 8 ~ 9 次样品脱落记 20 分; ... 甩动 0 ~ 1 次样品脱落者记 0 分
揭帖性与基质残留	最后 1 次揭贴后无基质残留记 15 分, 少量基质残留记 10 分, 大量基质残留记 0 分; 第 3 次黏贴于手腕背部后, 甩 10 下不脱落, 满分为 10 分, 脱落之前甩的次数为得分
持黏力	以测得最大值记 25 分, 其余按(测得值/最大值) × 25 计算
初黏力	以黏住 ≥ 12 号钢球为 25 分, 按钢球大小 11 ~ 9 号记 20 分; 9 ~ 7 号记 15 分; 7 ~ 5 号记 10 分; 5 ~ 3 号记 5 分; 黏住 < 3 号钢球记 0 分
剥离强度	以测得最大值为 25 分, 其余按(测得值/最大值) × 25 计算
均匀性	色泽均匀, 膏体表面光洁, 无颗粒感记 25 分; 膏体表面凹凸不平, 有明显结块记 0 分; 按均匀程度分为 5 个等级(0, 5, 10, 15, 20, 25 分)
涂展性	涂布时膏体不断条记 25 分; 大面积溢出背衬, 无法涂布记 0 分; 按可涂布性分为 5 个等级(0, 5, 10, 15, 20, 25 分)

2.2.1 膜残留性 将成型巴布膏加盖聚乙烯薄膜, 剪取宽 4 cm × 长 5 cm 的样品一块, 37 °C 预热 30 min, 取出贴于平面光滑钢板上, 用 2 kg 橡胶圆筒滚压 3 次, 放入恒温箱(37 °C)中保持 30 min, 取出, 以 1 cm·min⁻¹ 的速度作 180 度剥离, 残留在聚乙烯薄

膜上的质量即为膜残留量。

2.2.2 皮肤追随性 每次取 1 片贴于健康成年人手背弯曲, 用大小均匀的力量甩动。

2.2.3 揭帖性与基质残留 将成型巴布膏反复揭开、粘贴于手腕背部, 重复 3 次, 揭开或粘贴的间隔

时间 5 ~ 10 min。

2.2.4 持黏力 将宽 4 cm × 长 7 cm 巴布膏贴在垂直不锈钢板上,用 2 kg 的橡胶圆筒滚压 3 次,放置 20 min,挂上 960 g 的砝码,记录巴布剂滑移直至脱离的时间(上端 2.5 cm,下端 4.5 cm)。

2.2.5 初黏力 参照 2010 版《中国药典》(一部)贴膏剂黏附力测定法第一法。取供试品 3 片,置于倾斜角 15 度倾斜板中央,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,分别取不同规格的钢球,自斜面顶端自由滚下。供试品中,3 片应有 2 片或 2 片以上能在测试段上粘住钢球,如有 1 片不能粘住,再用较小一号的钢球试验,应能粘住;如有 1 片能粘住,而另 2 片只能粘住较小一号的钢球,则应另取 3 片复试。

2.2.6 剥离强度 取 4 cm × 15 cm 巴布膏剂,参照 GB/T2792-1998 贴膏剂黏附力测定法第三法剥离强度测定。

2.3 基质配比优化试验^[5-6] 在基质品种和用量的单因素试验基础上,设计四因素三水平共 30 个试验点的星点试验,选择 2.2 项下指标的综合评分为因变量,NP-700,甘油,甘羟铝,PVP K-90 的用量为自变量,药物稠膏与基质的配比为 1:5。按 2.1 项下工艺流程制备基质,以随机次序进行试验,试验安排及结果见表 2。

2.3.1 模型拟合^[7] 采用 Design-Expert 8.05b 软件进行效应面试验分析,以综合评分为效应值分别对各因素进行二项式方程拟合,并对回归模型进行显著性检验,见表 3。结果显著性检验表明一次项 4 个因素对巴布膏成型线性效应影响显著;二次项中 4 个因素对巴布膏成型曲面效应影响均不显著;除了 BC 外,其他交互项均具有显著性影响。在设计范围内,回归方程显著性检测 $P < 0.000 1$,差异极显著,说明模型与实际实验拟合良好,试验误差小,可利用该模型分析预测最佳基质配比。软件对试验数据进行多元回归拟合分析,得综合评分(Y)与各自变量的二次回归方程模型 $Y = 249.229 - 23.875A + 17.2B - 884.583C - 100.917D - 1.467AB + 86.25AC + 13.75BC - 1.867BD + 227.5CD - 1.771A^2 - 0.117B^2 - 164.583C^2 - 1.083D^2$ ($R^2 = 0.968$)。对二项式方程中的各项系数进行 F 检验,删除不显著因素,方程简化为 $Y = 249.229 - 23.875A + 17.2B - 884.583C - 100.917D - 1.467AB + 86.25AC + 13.75BC - 1.867BD +$

表 2 活血巴布膏基质配比优选的星点试验分析

Table 2 Central composite test analysis of matrix prescription of Huoxue cataplastm

No.	A NP-700 /g	B 甘油 /g	C 甘羟铝 /g	D PVP K-90 /g	综合 评分
1	3	25.00	0.4	2.0	158
2	7	25.00	0.4	2.0	107
3	5	15.00	0.4	2.0	112
4	5	30.00	0.4	2.0	154
5	5	25.00	0.2	2.0	125
6	5	25.00	0.6	2.0	141
7	5	25.00	0.4	1.0	126
8	5	25.00	0.4	3.0	151
9	4	18.75	0.3	1.5	140
10	4	18.75	0.3	2.5	120
11	4	18.75	0.5	1.5	94
12	4	18.75	0.5	2.5	125
13	4	26.25	0.3	1.5	175
14	4	26.25	0.3	2.5	152
15	4	26.25	0.5	2.5	166
16	4	26.25	0.5	1.5	159
17	6	18.75	0.3	1.5	92
18	6	18.75	0.3	2.5	97
19	6	18.75	0.5	1.5	86
20	6	18.75	0.5	2.5	148
21	6	26.25	0.3	1.5	116
22	6	26.25	0.5	1.5	119
23	6	26.25	0.3	2.5	113
24	6	26.25	0.5	2.5	160
25 ~ 30	5	25.00	0.4	2.0	136

表 3 综合评分效应面二次模型的方差分析

Table 3 ANOVA of quadratic model of composite score

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	14 907.95	14	1 064.85	31.95	<0.000 1
A	3 800.17	1	3 800.17	114.02	<0.000 1
B	4 873.50	1	4 873.50	146.23	<0.000 1
C	294.00	1	294.00	8.82	0.009 5
D	937.50	1	937.50	28.13	<0.000 1
AB	484.00	1	484.00	14.52	0.001 7
AC	1 190.25	1	1 190.25	35.71	<0.000 1
AD	756.25	1	756.25	22.69	0.000 3
BC	121.00	1	121.00	3.63	0.076 1
BD	196.00	1	196.00	5.88	0.028 4
CD	2 070.25	1	2 070.25	62.12	<0.000 1
A ²	86.01	1	86.01	2.58	0.129 0
B ²	74.30	1	74.30	2.23	0.156 1
C ²	74.30	1	74.30	2.23	0.156 1
D ²	2.01	1	2.01	0.06	0.809 2
残差	499.92	15	33.33		
失拟项	499.92	10	49.99		
纯误差	0	5	0		
总误差	15 407.867	29			

227.5CD ($R^2 = 0.956$)。

2.3.2 工艺参数优化与预测^[8-9] 见图 1。利用该

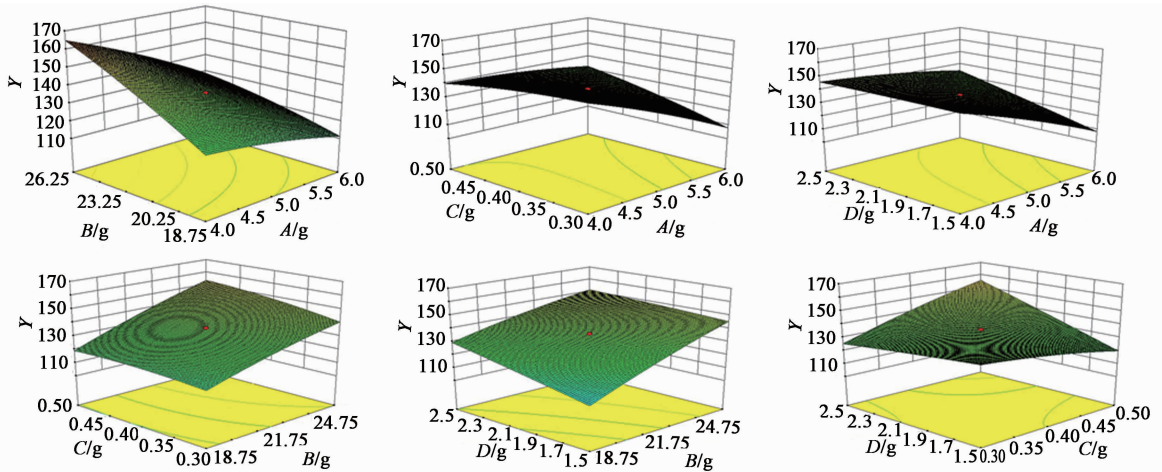


图 1 基质对比对活血巴布膏成型性影响的效应曲面

Fig.1 Surface plot of effect of matrix prescription on forming of Huoxue cataplasm

图可对影响巴布膏成型性的任何 2 种因素的交互效应进行分析和评价,根据因素水平设定各自变量区间,以得分越大越好。为了进一步确证最佳点的值,对拟合方程求偏导,可得出模型最大值,最佳基质配方 NP-700 4.69 g,PVA 0.5 g,甘油 29.19 g,甘羟铝 0.5 g,PVP K-90 3 g,微粉硅胶 4 g,水 22.38 g,药膏 12.90 g,即 NP-700-PVA-甘油-甘羟铝-PVP K-90-微粉硅胶-水-药膏为 4.7 : 0.5 : 29.2 : 0.5 : 3 : 4 : 22.4 : 12.9。

2.4 验证性试验 按优选的处方制备 3 批样品,每批取制备完成的巴布膏 3 贴,按 2.2 项下方法测定,计算综合评分分别为 184,183,185 分,制备的巴布膏具有良好的延展性,外观平整光滑,且能满足皮肤贴敷给药黏性要求。

3 讨论

活血巴布膏的基质中 PVP K-90,PVA 与甘羟铝交联为骨架,NP-700 为黏合剂,甘油为保湿剂。基质具有水溶性,使其具有良好的保湿性,易使角质层软化,有利于药物的透皮吸收。该巴布膏基质是在单因素试验筛选了基质种类、微粉硅胶、药膏和 PVA 加入量的基础上,采用星点设计-效应面法优选药膏与基质的配比。试验采用基质与药膏配比同时考察的方法,避免了先筛选制备空白基质,再加入药粉或提取物,带来的基质与药膏的相容性问题。在单因素试验及星点试验中,除考察因素外,固定其他基质用量和药膏的比例,以涂布成功大约 5 帖的巴布膏的基质与药膏用量为基准进行系列试验。

巴布膏基质的制备工艺除与各基质用量有关外,与混合时搅拌时间、速度、干燥时间和温度均有

关系。在制备过程中,搅拌速度应以不产生气泡为宜,搅拌至均匀即可,同时在制备 B 相,A 和 B 两相混合后采用超声脱气的方法,可有效赶出气泡。干燥时间和温度会影响巴布膏的黏性和含水量,含水量过高,保护膜撕不开或药膏残存于皮肤上;含水量过低,用药后皮肤舒适度降低,药物的渗透性能降低,从而影响制剂的疗效,通过试验确定在 40 ℃ 下干燥 12 h 活血巴布膏性能良好。

[参考文献]

- [1] 曾超. 正交试验法筛选活血通络巴布膏的基质处方[J]. 药学实践杂志, 2012, 30(5): 348-350.
- [2] 韩璐, 华拯敏, 俞晓艳, 等. 西替利嗪巴布膏剂的制备及体外评价[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(9): 1151-1153.
- [3] 胡燕, 罗斌, 李云龙. 一种新型巴布剂基质配方的优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 33-35.
- [4] 朱东芳, 杨大凯. 消炎镇痛巴布膏剂的制备研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 26-29.
- [5] 罗云, 熊志伟, 梁新丽, 等. 重楼总皂苷巴布剂的基质处方优化及含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 5-9.
- [6] 陈小云, 张振海, 金鑫, 等. 星点设计-效应面法优化基于纳米 CaCO₃ 的辣椒素缓释漂浮微丸制备工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3400-3405.
- [7] 邱颖, 朱玲, 孙晓英. 星点设计-效应面法优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究[J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 18-20.
- [8] 汤秀珍, 王承潇, 张皓, 等. 星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方[J]. 中草药, 2012, 43(1): 86-90.
- [9] 王友芳, 洪清, 朱善岚, 等. 复方天宁滴丸制备工艺效应面优化模型的研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(12): 1483-1487.

[责任编辑 刘德文]