

一种新型巴布剂基质配方的优选

胡燕^{1*}, 罗斌¹, 李云龙²

(1. 中南民族大学药学院, 武汉 430074; 2. 西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031)

[摘要] 目的: 在传统巴布剂基质材料基础上, 优选一种基于透明质酸的新型巴布剂基质材料的配方。方法: 以初黏力、剥离强度、赋形性和感官评价的综合评分为指标, 以聚丙烯酸钠、明胶、透明质酸钠为黏合剂, 甘油、丙二醇、聚乙二醇为保湿剂, 高岭土、氧化锌为填充剂, 氯化铝为交联剂, 采用正交试验考察优选巴布剂基质配方。结果: 最佳基质配方为聚丙烯酸钠-明胶-透明质酸钠-甘油-丙二醇-聚乙二醇-三氯化铝(4.5:2.5:2.0:13:13:13:0.2)。结论: 优选的新型巴布剂初黏力、剥离强度、赋形性、光泽均良好, 具有一定的推广应用价值。

[关键词] 透明质酸; 巴布剂; 正交试验; 交联剂; 填充剂; 保湿剂; 黏合剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0033-03

[doi] 10.11653/syfj2014060033

Optimization of A Novel Formulation for Cataplasms Matrix Materials

HU Yan^{1*}, LUO Bin¹, LI Yun-long²

(1. College of Pharmacy, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;

2. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

[Abstract] **Objective:** Based on traditional cataplasmsmatrix materials, to optimize a novel formulation of cataplasms matrix materials. **Method:** With initial adhesion, peeling strength, phosphorus and sensory evaluation as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to optimize cataplasmsmatrix formulation by taking sodium polyacrylate, gelatin and sodium hyaluronate as adhesives, glycerol, propylene glycol and polyethylene glycol as moisturizers, attapulgitte clay and zinc oxide as fillers, aluminum chloride as crosslinking agent. **Result:** Optimum matrix formulation was sodium polyacrylate-gelatin-sodium hyaluronate-glycerol-propylene glycol-polyethyleneglycol-AlCl₃ (4.5:2.5:2.0:13:13:13:0.2). **Conclusion:** These prepared cataplasms had a certain application value with good initial adhesion, peeling strength, phosphorus and sensory.

[Key words] hyaluronate acid; cataplasm; orthogonal design; crosslinking agents; fillers; moisturizing agents; adhesives

巴布剂系指药材提取物、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^[1-2]。透明质酸是一种酸性黏多糖, 因其独特的分子结构和理化性质在机体内显示出多种重要的生理功能, 如润滑关节、调节血管壁的通透性、促进创伤愈合等, 此外还具有特殊的保水作用, 是目前

发现的自然界中保湿性最好的物质, 被称为理想的天然保湿因子, 同时又是良好的透皮吸收促进剂^[3]。

选用透明质酸作为巴布剂的基质主要基于以下几点: ①透明质酸为天然高分子物质, 具有天然可降解性且对人体无毒副作用; ②透明质酸本身可作为保健品, 具有明显的抗病毒、抗衰老作用; ③巴布剂的最大特点是保湿性, 具有保水作用的透明质酸可作为理想的巴布剂基质材料; ④透明质酸为基质制备巴布剂的研究较少, 存在很大的研究探索空间^[4-5]。本实验选择透明质酸、聚丙烯酸钠和明胶为基质材料, 高岭土和氧化锌为填充剂, 丙二酸、甘

[收稿日期] 20130710(004)

[基金项目] 中南民族大学中央高校基金(CZQ12019)

[通讯作者] * 胡燕, 博士, 讲师, 从事药物高分子材料及药物制剂的研究, Tel: 027-67841196, E-mail: huyan200277@163.com

油和聚乙二醇为保湿剂,氯化铝作为交联剂,以巴布剂的初黏力、剥离强度、赋形性和感官评价为考察指标,采用正交试验优选巴布剂基质材料的工艺配方。

1 材料

JA-2103 型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司),85-1 型磁力搅拌器(常州国华电器有限公司),85-2 型恒温磁力加热搅拌器(金坛市科兴仪器厂)。明胶、高岭土、氧化锌、甘油、聚乙二醇、氯化铝(国药集团化学试剂有限公司),聚丙烯酸钠、丙二醇(上海阿拉丁试剂有限公司),透明质酸钠(山东福瑞达生物科技有限公司,食品级),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 巴布剂基质的制备 按配方设计的用量,称取适量聚丙烯酸钠,与甘油、丙二醇、聚乙二醇在低速搅拌下混匀为 A 相;用适量水于 60 ℃ 水浴下溶解明胶,同时用水将透明质酸钠溶解,待二者溶解完全后在低速搅拌下混匀为 B 相;将高岭土、氧化锌、氯化铝加入 B 相中搅匀为 C 相;将 C 相水浴加热至 50 ℃,与 A 相低速搅拌下混合均匀,即得巴布膏体。将膏体均匀涂布于无纺布上,于恒温烘箱中 50 ℃ 干燥,2 h 后取出,室温放置 24 h,盖上保护膜,塑料袋密封备测。

2.2 巴布剂基质的评分方案 以样品的综合感官、初黏性、剥离强度、赋形性的综合评分为指标,根据各指标的影响水平不同,确定综合感官、赋形性各为 5 分,初黏性与剥离强度各为 10 分,总分 30 分。

2.2.1 初黏力的测定 又称快粘力,系指以很轻的压力接触巴布剂膏体后立即分离时呈现的抗分离能力。采用斜坡滚球停止法测定^[6]。除去巴布剂聚乙烯薄膜,将巴布剂固定在倾斜板(倾斜角 15°)上,基质面向上,巴布剂上边缘距离小球起始点 10 cm,测试用 8 号钢球,测量巴布剂上边缘到钢球静置点的距离,重复 3 次,计算平均值。距离越小,表明初黏力越大,以测得的最小值为 10 分,其余按最小/测得值 × 10 计算得分。

2.2.2 剥离强度 取 3 cm × 6 cm 巴布剂,贴于垂直放置的洁净不锈钢板上,用 850 g 的橡胶圆筒滚压 3 次,放置 10 min 后,用轻质夹在背衬上端 1 cm 处挂上 50 g 砝码,将黏贴面上端撕开 1 cm,以 180° 剥离,记录剥离时间^[7],重复 3 次,计算平均值。完全剥离所用的时间越长,表明剥离强度越大,反之越小;但剥离强度太大,剥离时会有拉痛感;剥离强度太小,帖敷使用时易移动,即剥离强度应适中;以测

得的最大值为 10 分,其余按测得值/最大值 × 10 计算得分。

2.2.3 赋形性试验 取巴布剂样品 1 片,置 50 ℃ 恒温箱中 30 min,取出,用夹子将供试品固定在一平整钢板上,钢板与水平面的倾斜角 60°,放置 24 h,观察膏面有无流淌现象^[6],若无流淌则为 5 分,若有流淌则 < 2.5 分。

2.2.4 感官评价 感官评价包括①易涂布,不透过背衬(满分 1.25 分);②膜残留性,取成型巴布剂 5 片,180° 剥离后,残留在聚乙烯薄膜上的质量,膜残留越少,得分越高(满分 1.25 分);③膏体均匀性,制备的膏体均匀、细白、无颗粒状胶团(满分 1.25 分);④皮肤追随性,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^[8](满分 1.25 分);总共计 5 分。

2.3 基质配方的优选 常用的巴布剂基质材料主要有以下几类:凝胶骨架、黏合剂、保湿剂、填充剂、交联剂、渗透促进剂。其中凝胶骨架常用的有聚丙烯酸钠、压敏胶等;黏合剂常用的有羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、西黄耆胶、聚乙烯醇等;保湿剂常用的有甘油、丙二醇、聚乙二醇等;填充剂常用的有氧化锌、高岭土等;交联剂常用的有氯化铝、谷氨酸铝、甘羟铝等。预试验以透明质酸为巴布剂基质材料,比较了聚丙烯酸钠、甲基纤维素、明胶、羟甲基纤维素钠、氧化锌、高岭土、甘油、丙二醇及聚乙二醇等辅料种类和用量对巴布剂的影响,最终确定基质凝胶骨架黏合剂为聚丙烯酸钠、明胶、透明质酸钠;保湿剂为甘油、丙二醇、聚乙二醇;填充剂为高岭土、氧化锌;交联剂为氯化铝。拟定膏体含水量约 60%。前期试验发现高岭土及氧化锌用量变化对基质性能影响不大,故只考察黏合剂、保湿剂和交联剂 3 个因素,采用 L₉(3⁴) 正交表安排试验,以巴布剂的初黏力、剥离强度、赋形性和感官评价作为考察指标,优选各辅料的加入量,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 巴布剂基质配方正交试验因素水平

水平	A 黏合剂(聚丙烯酸钠-明胶-透明质酸钠)	B 保湿剂(丙二醇-甘油-聚乙二醇)	C 交联剂(氯化铝)
1	9(2.5:5.5:1)	39(13:13:13)	0.2
2	9(3.5:4:1.5)	45(15:15:15)	0.3
3	9(4.5:2.5:2)	51(17:17:17)	0.4

由直观分析可知,各因素对基质配方的影响顺序为 A > C > B。方差分析表明 A 因素对巴布剂基质配方具有显著性影响,B,C 因素则无显著性影

表2 巴布剂基质配方正交试验安排及直观分析

No.	A	B	C	D(空白)	初黏力/mm	剥离强度/s	赋形性/分	感官评价/分	总分
1	1	1	1	1	16.3	3.58	5	4.5	20.23
2	1	2	2	2	31.0	1.77	5	5.0	15.54
3	1	3	3	3	51.3	2.03	5	5.0	14.30
4	2	2	3	1	12.0	3.09	5	4.5	22.34
5	2	3	1	2	12.3	10.15	5	4.0	28.60
6	2	1	2	3	12.8	6.87	5	5.0	25.97
7	3	3	2	1	16.3	7.21	5	4.0	23.30
8	3	1	3	2	16.3	8.90	5	4.5	25.47
9	3	2	1	3	11.8	9.63	5	5.0	29.49
K_1	50.07	71.67	78.32	65.87					
K_2	76.91	67.37	64.81	69.61					
K_3	78.26	66.20	62.11	69.76					
R	28.19	5.47	16.21	3.89					

响。综合考虑,确定最优配方组合 $A_3B_1C_1$,即聚丙烯酸钠 4.5 g,明胶 2.5 g,透明质酸钠 2.0 g,甘油 13 g,丙二醇 13 g,聚乙二醇 13 g,氯化铝 0.2 g。

表3 总分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	168.543	2	52.052	<0.05
B	5.531	2	1.708	>0.05
C	50.286	2	15.530	>0.05
D(误差)	3.24	2		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$ 。

2.4 验证试验 按优选的基质配方进行3次验证试验,结果显示制备的巴布剂膏体均匀,初黏力分别为 12.3, 13.7, 12.4 mm,剥离强度分别为 10.21, 9.70, 9.69 s,赋形性评分均为 5,感官评分分别为 5, 5, 4.5,表明该配方重复性良好。

3 讨论

试验过程中发现若先将溶解的透明质酸钠加入 A 相中,则成为半固体软膏样,其他原料均匀混合会非常困难;若先将溶解的明胶加入 A 相中,情况也类似;而且高岭土粉、氧化锌粉及氯化铝颗粒也不能事先用水溶解后再加入 A 相中,否则 A 相易成胶,聚集成团。主要原因是聚丙烯酸钠是丙烯酸部分被中和的聚合产物,丙烯酸和丙烯酸钠摩尔比 1:1,吸水后黏度很高呈凝胶状,使其他原料难以均匀加入,故必须特别注意原料混合顺序。

巴布剂基质中需要水溶的原料,如高分子骨架材料必须充分分散溶胀,否则膏体易产生颗粒状物质。巴布剂制备过程中干燥温度和时间会对含水量产生较大影响,含水量过高,保护膜撕不开或膏体残

留于皮肤上,水分过低,药物的渗透性降低,会影响制剂的疗效。一般来说,含水量越大,初黏力越大,而持黏力和剥离强度越小,本文采用恒温烘箱中 50℃干燥 2 h 后,室温放置 24 h 能较好的满足需要。试验中发现所用基质混合后极易产生气泡等现象,主要是由于基质黏性大,制备过程中搅拌速度太快、时间太长造成,采用真空抽气处理,可有效改善巴布剂基质的气泡问题、成型性能及均匀度。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 王艳艳,徐希明,余江南. 中外巴布剂研究现状分析[J]. 中国药事,2009,23(6):603.
- [3] Tian W M, Zhang C L, Hou S P, et al. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo-66 receptor antibody delivery system for the repairing of injured rat brain: *in vitro* [J]. J Control Release, 2005, 102(1):13.
- [4] 黄思玲,郭学平,杨桂兰,等. 透明质酸近两年的应用研究进展[J]. 食品与药品,2009,11(1):50.
- [5] Mark V B, Lyndon J, Heather S. Hyaluronic acid containing hydrogels for the reduction of protein adsorption[J]. Biomaterials, 2008, 29(7):780.
- [6] 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,2010:1257,1322.
- [7] 郑杰,颜秋萍,谭伟,等. 响应面法优选活血风湿巴布剂基质配方[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):20.
- [8] 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.

[责任编辑 仝燕]