

白芥平喘凝胶膏剂基质配比考察

李明艳^{1*}, 胡丽芳²

(1. 广西医科大学第四附属医院, 广西 柳州 545005; 2. 桂林医学院, 广西 桂林 541001)

[摘要] **目的:** 优选白芥平喘凝胶膏剂的基质配方比例。**方法:** 以外观和赋形型、黏着力、膜残留量、皮肤追随性和剥离强度为指标, 采用均匀设计法优选白芥平喘凝胶膏剂的基质组成及配比。**结果:** 最佳基质配比为甘油-聚丙烯酸钠-卡波姆-柠檬酸-氯化铝-高岭土 4:4.5:0.2:0.4:0.2:2.5。**结论:** 优选的基质黏着力适中, 无膜残留, 均匀性、涂展性、皮肤追随性均较好。

[关键词] 白芥平喘凝胶膏剂; 均匀设计; 基质配方

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0029-03

Investigation of Matrix Prescription of Baijie Pingchuan Gel Ointment

LI Ming-yan^{1*}, HU Li-fang²

(1. Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China;
2. Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation of Baijie Pingchuan gel ointment. **Method:** With appearance and shaped type, adhesion, membrane residue, skin to follow and peeling strength as indexes, matrix prescription and composition of Baijie Pingchuan gel ointment were optimized by uniform design method. **Result:** Optimal ratio of matrix was glycerol-sodium polyacrylate-carbomer-citric acid-aluminum chloride-kaolin pigment 4:4.5:0.2:0.4:0.2:2.5. **Conclusion:** This optimized matrix had moderate adhesion, no film residue, and with better uniformity, spread property and skin to follow.

[Key words] Baijie Pingchuan gel ointment; uniform design; matrix prescription

[收稿日期] 20120628(009)

[基金项目] 广西卫生厅科研课题(Z2010440); 广西中医药管理局科研课题(gzcc1066)

[通讯作者] *李明艳, 学士, 副主任药师, 从事医院药学工作, Tel: 13627822825, E-mail: limingyan200312@163.com

释放过快, 难以达到缓释目的, 因此泡腾剂用量不宜过大, 可与 PVPP 合用, 调节药物释放速率。

试验结合《中国药典》和文献[7], 对含量测定方法略作改进, 将溶出液酸水解后, 在多波长条件下同时测定 4 种黄酮醇苷类成分, 能更为真实地评价药物体外释放效果。制得的 GBE 胃漂浮滞留缓释片, 可在人工胃液中漂浮 > 10 h, 在 1 ~ 12 h 内释药曲线符合 Higuchi 模型, 能满足口服缓释制剂的设计要求, 且制备工艺简单, 辅料来源广泛, 可推广于工业化大生产应用。

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S]. 2010:296, 392.

[2] 赵英超, 李娟. 银杏叶提取物新型制剂研究进展[J].

中国野生植物资源, 2008, 27(3):3.

[3] Singh B N, Kim K H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. *Controlled Release*, 2000, 63(3):235.

[4] 曲莉, 王智民, 全燕. 胃滞留漂浮型缓释制剂的研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(7):66.

[5] 晋苗苗, 郭庆明, 蒋鸣, 等. 银杏内酯缓释片的制备工艺筛选及体外释放度评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(5):12.

[6] 刘丽平, 孙淑英, 唐星, 等. 桂利嗪胃内滞留漂浮型缓释片的制备[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(7):632.

[7] 田振坤, 顾媛媛, 宋成贵, 等. HPLC 测定凤仙透骨草中的芦丁、槲皮素和山奈酚的含量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18):106.

[责任编辑 全燕]

白芥平喘凝胶膏剂来源于我院长期用于冬病夏治的白芥子散,由白芥子、细辛、延胡索和甘遂组成,穴位贴敷用于治疗哮喘^[1]、慢性支气管炎、过敏性鼻炎等^[2],疗效显著,深受病人欢迎。但传统方式制备出的糊剂不易洗脱,质量不可控,病人使用不方便,护士工作量大。中药凝胶膏剂载药量大,适合皮肤局部用药^[3],可完全克服以上缺点,提高药物疗效及病人依从性,故本文拟将其制备成白芥平喘凝胶膏剂,优选基质配方,为白芥平喘凝胶膏剂的推广提供参考。

1 材料

兰光 CZY-G 型初黏性测试仪(济南兰光机电技术有限公司),211D 型电子天平(赛多利斯公司),聚丙烯酸钠 700(美国 ISP 公司),交联聚丙烯酸树脂(卡波姆 940,上海申兴制药厂),甘油(江门市恒健药业),柠檬酸(广东新宁化工厂),高岭土、氯化铝(广东台山化工厂),中药干膏粉(自制),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 均匀设计因素水平 在查阅文献及预试验基础上,确定白芥平喘凝胶膏剂的基质组成为聚丙烯酸钠、氯化铝、甘油、柠檬酸、卡波姆 940 及高岭土,确定各因素水平见表 1。

表 1 白芥平喘凝胶膏剂的基质处方优选均匀设计因素水平 g

水平	X ₁ 甘油	X ₂ 聚丙烯酸钠	X ₃ 卡波姆	X ₄ 柠檬酸	X ₅ 高岭土
1	1	0.5	0.2	0.05	0.5
2	2	1.0	0.4	0.10	1.0
3	3	1.5	0.6	0.15	1.5
4	4	2.0	0.8	0.20	2.0
5	5	2.5	1.0	0.25	2.5
6	6	3.0	1.2	0.30	3.0
7	7	3.5	1.4	0.35	3.5
8	8	4.0	1.6	0.40	4.0
9	9	4.5	1.8	0.45	4.5
10	10	5.0	2.0	0.50	5.0

2.2 凝胶膏剂的制备 通过预试验,确定凝胶膏剂基质制备工艺为固定氯化铝为 0.20 g,中药干膏粉 3 g。按表 1 中设计,取聚丙烯酸钠分散于甘油中混合均匀作为 A 相;将柠檬酸溶于 2 mL 水中,加入氯化铝混合均匀作为 B 相;卡波姆 940(3%)溶胀液作为 C 相。将 B 相加入 A 相中混合均匀,分次将 C 相

加入 A 相和 B 相的混合物中,加入中药干膏粉,500 r·min⁻¹ 搅拌约 30 min,当混合物变成均匀的半固体膏状时,涂布于无纺布上,放置干燥箱中 40 ℃ 干燥 2 h,取出,放至室温后加盖聚乙烯薄膜,即得。

2.3 考察指标选择与评分标准 根据《中国药典》2010 年版一部贴膏剂项下凝胶膏剂的质量标准^[4]及参照相关文献,确定本凝胶膏剂的考察指标为外观与赋形性、黏附力、膜残留、皮肤追随性及剥离强度,具体操作及评分标准如下。

2.3.1 外观与赋形性 取成型凝胶膏剂,揭开保护膜,观察制剂外观。将供试品置于 37 ℃,相对湿度 64% 的恒温箱中 30 min,取出,用夹子将其固定在一倾斜角为 60° 的平整平面上,放置 24 h。色泽应均匀,膏体表面光洁,无颗粒感,无流淌现象的,评为 10 分;依此类推,无光泽,膏体表面凹凸不平或有明显结块,并有较严重的流淌现象的为 0 分。

2.3.2 黏附力测定 采用《中国药典》2010 年版附录 XII E 第一法斜坡滚球法测定。黏住大于 8 号钢球:10 分;7 号钢球:8 分;6 号钢球:6 分;5 号钢球:4 分;4 号钢球:2 分;黏不稳 4 号钢球:0 分。

2.3.3 膜残留试验 将成型凝胶膏剂加盖聚乙烯薄膜,37 ℃ 预热 30 min,取出贴于酚醛板上,用重 850 g 橡胶圆筒滚压 3 次,放入恒温箱中保持 30 min,取出,以 1 cm·min⁻¹ 速度作 180° 角剥离,残留在薄膜上的量即为膜残留量。< 0.001 g:10 分;0.001 ~ 0.001 9 g:8 分;0.002 ~ 0.002 9 g:6 分;0.003 ~ 0.003 9 g:4 分;0.004 ~ 0.004 9 g:2 分;> 0.004 9 g:0 分。

2.3.4 皮肤追随性 取成型制剂 3 片作为样品,每次取 1 片贴于健康成年男性/女性的手背弯曲,用一大小均匀的力量甩动并弯曲。甩动并弯曲 10 次后样品仍未脱落,10 分;依此类推,甩动 0 ~ 1 次样品脱落者,0 分。

2.3.5 剥离强度试验 取一片凝胶膏剂,将黏贴面贴于洁净的不锈钢板上,用 2 kg 的滚筒来回滚压 2 次,放置 20 min,将一端揭开 1 cm 用弹簧秤夹住,以不锈钢板成 180° 方向,以一定速度剥离,每隔 2 cm 记录 1 次读数,求其平均值。

2.4 均匀设计方案 由于考察因素众多,且基质用量变化范围广,因此采用均匀试验设计法^[5]。按既定的因素水平方案 U₁₀(10⁵) 安排试验,制备药物,根据指定的评分方案进行评分,将赋形性、黏附性、皮肤追随性及膜残留量的评分和作为综合评分,结果见表 2。

表2 白芥平喘凝胶膏剂的基质处方优选均匀设计安排

No.	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	综合评分	剥离强度/kg
1	1(1)	3(1.5)	4(0.8)	5(0.25)	9(4.5)	10	0.53
2	2(2)	6(3.0)	8(1.6)	10(0.5)	7(3.5)	26	0.69
3	3(3)	9(4.5)	1(0.2)	4(0.2)	5(2.5)	39	0.42
4	4(4)	1(0.5)	5(1.0)	9(0.45)	3(1.5)	27	0.58
5	5(5)	4(2.0)	9(1.8)	3(0.15)	1(0.5)	20	0.51
6	6(6)	7(3.5)	2(0.4)	8(0.4)	10(5.0)	37	0.48
7	7(7)	1(5.0)	6(1.2)	2(0.1)	8(4.0)	30	0.53
8	8(8)	2(1.0)	10(2.0)	7(0.35)	6(3.0)	25	0.57
9	9(9)	5(2.5)	3(0.6)	1(0.05)	4(2.0)	32	0.35
10	10(10)	8(4.0)	7(1.4)	6(0.3)	2(1.0)	48	0.53

2.5 数据处理与分析 用 Excel 2003 进行数据分析,求得综合评分的回归方程 $Y = 10.20 + 1.64X_1 + 3.45X_2 - 7.04X_3 + 30.91X_4 - 2.09X_5$ ($r = 0.9441$), 检验值 $F_t = 6.558$, $P = 0.046$ 。剥离强度的回归方程 $Y = 0.314 - 0.010X_1 + 0.013X_2 + 0.107X_3 +$

$0.327X_4 + 0.006X_5$ ($r = 0.9655$), 检验值 $F_t = 11.01$, $P = 0.019$ 。

分析上述回归方程,综合得分与甘油、聚丙烯酸钠、柠檬酸用量成正相关,与卡波姆、高岭土用量成负相关。剥离强度与甘油成负相关,与其他因素成正相关。各因素的系数以柠檬酸(X_4)最大,分别为 30.91, 0.327, 因此柠檬酸的用量变化对综合得分与剥离强度的影响较大。优良的凝胶膏剂要求较好的赋形性、黏附性,便于粘贴于皮肤上,同时较小的剥离强度易于剥离且无痛感。因此方程中综合评分应取较大值,剥离强度应该取较小值^[6]。通过网格法求最优解,结合实际经验确定白芥平喘凝胶膏剂最佳质量配比为甘油-聚丙烯酸钠-卡波姆-柠檬酸-氯化铝-高岭土 4:4.5:0.2:0.4:0.2:2.5。

2.6 验证试验 按优选的基质配比制备 3 批凝胶膏剂样品,涂布成 5 cm × 2 cm × 0.25 cm 的片状膏体,重约 5 g,测定其各项考核指标(表 3)。结果表明各项指标均好,且 3 批样品重复性好,说明工艺稳定可行,质量可靠。

表3 白芥平喘凝胶膏剂基质配方验证试验

批号	含膏量/g	外观、赋形型	黏附力测定	膜残留试验	皮肤追随性	综合评分	剥离强度/kg
20111009	50.04 ± 1.16	8	8	8	7	31	0.46
20111010	49.92 ± 1.30	9	8	6	7	30	0.48
20111011	50.21 ± 1.01	8	8	8	7	31	0.48

3 讨论

文献报道中关于制备凝胶膏剂所用基质品种繁多,用量各异,但其基本组成是黏合剂、保湿剂、填充剂、交联剂及交联调节剂^[7]。本试验中黏合剂为聚丙烯酸钠,保湿剂为甘油,填充剂为高岭土,交联剂为氯化铝和柠檬酸,交联调和剂为卡波姆 940,试验中发现任何一种成分的用量变化都会影响成品的外观、黏附性等。本文选用最基础的基质,采用均匀设计法进行基质配方配比的优选。所得凝胶膏剂膏面光洁,黏着力适中,无膜残留,均匀性、涂展性、皮肤追随性均较好,而临床药效有待进一步验证。

[参考文献]

[1] 陈少卿,王在意,麦用军.白芥子散敷贴治疗支气管哮喘 130 例[J].陕西中医,2001,22(10):517.

- [2] 陈少卿.白芥子散临床新用[J].湖北中医杂志,1999,21(8):370.
- [3] 熊欣,刘淑芝,项佳音,等.新型载体经皮凝胶剂的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):244.
- [4] 中国药典.一部[S].2010:附录 8.
- [5] 方开泰.均匀设计与均匀设计表[M].北京:科技出版社,1994:17.
- [6] 许可,恤沛虎,张雪琼,等.应用均匀设计筛选香黄巴布剂基质配比[J].中药材,2008,31(5):748.
- [7] 李智勇,孙冬梅,杜建平.均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):1.

[责任编辑 仝燕]