

正交试验法优选老鹳草巴布剂基质配方

宋信莉*, 刘文

(贵阳中医学院, 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 优选老鹳草巴布剂基质配方。方法: 以成型巴布剂的黏着力、赋型性、综合感官为综合评价指标, 选取 NP700、酒石酸、PVP-K90、甘羟铝为考察因素, 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计法评定不同材料配下巴布剂的性能。结果: 最佳基质配方为 NP700-酒石酸-PVPK90-甘羟铝 7.5:0.4:3:0.05。结论: 该巴布剂配方合理稳定, 且性能较好。

[关键词] 巴布剂; 基质; 正交试验法; 老鹳草

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0052-03

Optimization of Matrix Formulation for *Geranium wilfordii* Cataplast by Orthogonal Design

SONG Xin-li*, LIU Wen

(Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation of *Geranium wilfordii* cataplast. **Method:** With adhesive force, shapability and general sensory as comprehensive evaluation index, ratio of NP700, tartaric acid, PVP-K90 and dihydroxy alumimun aminoacetate were chosen as investigated factors, $L_9(3^4)$ orthogonal experiment was used to evaluate properties of cataplast with different materials ratio. **Result:** Optimum matrix

[收稿日期] 20120604(008)

[通讯作者] * 宋信莉, 讲师, 硕士, 从事中药药剂研究, Tel: 13765158121, E-mail: songxinli1982@126.com

后, HA-C₁₈ 胶束仍然能保持其胶束结构的完整性。

HA-C₁₈ 在水溶液中可自组装形成具有亲水外壳, 疏水内核的胶束, 当疏水性药物加入胶束水溶液时, 由于受到水的排斥力, 疏水性药物会自发进入聚合物胶束的疏水内核, 从而增加了药物在水中的溶解性。HA-C₁₈ 对难溶性药物表现出良好的增溶能力, 可作为包载难溶性药物的载体材料。

[参考文献]

- [1] Liu Y H, Sun J, Zhang P, et al. Amphiphilic polysaccharide-hydrophobicized graft polymeric micelles for drug delivery nanosystems[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(17): 2638.
- [2] 蒋小红, 黄嫒, 黄雄, 等. 载药体系-聚合物胶束的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(10): 220.
- [3] Choi K Y, Chung H, Min K H, et al. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for active tumor targeting

[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(1): 106.

- [4] Choi K Y, Min K H, Na J H, et al. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles as a potential drug carrier for cancer therapy: synthesis, characterization, and *in vivo* biodistribution [J]. *J Mater Chem*, 2009, 19(24): 4102.
- [5] Xu X Y, Li L, Zhou J P, et al. Preparation and characterization of N-succinyl-N'-octyl chitosan micelles as doxorubicin carriers for effective anti-tumor activity [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2007, 55(2): 222.
- [6] 张海燕, 齐云, 廖永红, 等. 注射剂常用增容性药用辅料的安全与增溶研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11): 1.
- [7] Gong J, Huo M R, Zhou J P, et al. Synthesis, characterization, drug-loading capacity and safety of novel octyl modified serum albumin micelles [J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(12): 161.

[责任编辑 全燕]

formulation of cataplasm was NP700-tartaric acid-PVP K90-dihydroxy aluminum aminoacetate 7.5: 0.4: 3:

0.05. **Conclusion:** This optimized formulation was feasible and stable with better performance.

[**Key words**] cataplasm; matrix; orthogonal experiment; *Geranium wilfordii*

老鹳草^[1-2]具有祛风湿、通经络、止泻利之功效,主要用于治疗风湿痹痛、麻木拘挛、筋骨酸痛、泄泻痢疾。其多以生药入药,目前市场上有外用制剂老鹳草软膏^[3]用于治疗皮肤湿疹带状疱疹,但其存在使用不方便、释药不稳定、药效持续时间短和易污染衣物等缺点。巴布剂^[4-5]是经皮给药制剂的一种新剂型,具有载药量大、保湿性强、透气性好、可反复黏贴等优点。为使老鹳草在临床上得以更广泛应用、发挥更好的疗效,本实验旨在研制交联型老鹳草巴布剂,在预试验基础上,以成型后巴布剂的剥离强度、持黏力、赋型性、反复揭帖型等为考察指标,采用正交设计法对各种基质进行优选。

1 材料

DZ-1BC 型真空干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司),HH-S1 型恒温水浴锅(金坛市金城国胜实验仪器厂),DHG-9248A 型远红外鼓风干燥箱(上海贺德实验设备有限公司)。

乙二胺四乙酸二钠(石家庄杰克化工有限公司),甘羟铝(陕西西岳制药有限责任公司);酒石酸(重庆市东方试剂研究所),部分被中和的聚丙烯酸钠(NP700,ISP公司,批号031970A),甘油(重庆川东化工有限公司化学试剂厂),明胶(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号20081124),油酸(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号20100528),二氧化钛(上海钛白粉厂),滑石粉(航天药用滑石粉有限责任公司),羟甲基纤维素钠(成都市科龙化工试剂厂),聚维酮(PVPK90,ISP公司,批号0300023907),氮酮(天津科密欧化学事迹开发中心)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

2.1.1 老鹳草浸膏粉的制备^[6] 取老鹳草1 kg,加水煎煮2次,每次1 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至450 mL,加等量乙醇使沉淀,静置12~24 h,滤取上清液,浓缩至适度,放入真空干燥箱干燥,粉碎,即得。

2.1.2 老鹳草巴布剂的制备 称取明胶加入纯水水浴加热溶胀,作为a相;量取部分甘油、二氧化钛2.5 g、氮酮1.25 g、丙二醇1.25 g混匀作为b相;取处方量NP700,PVP-K90,CMC-Na 1.5 g混合作为c相;称取处方量酒石酸、EDTA-2Na 0.01 g加适量纯

水搅拌溶解为d相;分别称取余量甘油20 g、甘羟铝充分混合均匀后依次加入a,b,c,d相及时搅拌20 min,得均匀、有光泽的膏体,涂于无纺布上,盖上防黏层,常温下干燥36 h,即得。

2.2 指标的评价标准

^[7-11]

2.2.1 黏附力

2.2.1.1 初黏力 照《中国药典》2010年版附录II黏附性测定法,取巴布剂样品3片,室温下除去盖衬,置与水平成15°的斜面滚球装置(30 cm)中央,膏面向上,斜面上部10 cm及下部15 cm用0.025 cm厚的涤纶薄膜覆盖,中间留出5 cm膏面,将一定质量规格的钢球,自斜面顶端自由滚下。3片巴布剂中应有2片或2片以上能在测试段上黏住钢球,如有1片能黏住钢球,2片只能黏住较小1号钢球,则应另取3片复试,均能粘住钢球为合格,记录其钢球质量。黏住5号钢球得40分,黏住4号钢球得30分,依此类推;同时应考虑钢球滚下距离的影响,距离越长,黏力越小,即在5 cm膏面下每下滑1 cm减2分。以测得的最大值为满分,其余的以与其相比的百分率计算得分。

2.2.1.2 持黏力 将巴布剂揭去保护膜,贴于垂直不锈钢板上,以巴布剂自钢板上脱落所需时间表示,90 min以上为满分,90~60 min为90~60分,60~30 min为60~30分,<30 min为30~0分。

2.2.2 综合感官指标 此项指标为综合考察评分,根据基质的均匀性、柔韧性、膜残留性、涂展性、反复揭帖性为具体评价指标打分。具体见表1。

表1 巴布剂综合感官评分标准

综合感官	评分/分
膏体搅拌容易,稠度适中,涂展性好,膏面光洁,有弹性,无残留,手划无痕	100~90
膏体搅拌容易,涂展性好,膏面光洁,无残留,手划有痕,但无明显变形	90~80
膏体搅拌稍困难,膏体稍稠,涂展尚好,无残留,手划有痕,具回弹力	80~60
膏体搅拌困难,膏体较稠,涂展困难,有拱纸现象,膏体厚重	60~0

2.2.3 赋型性 取巴布剂置于37℃恒温箱中,取出,用夹子将巴布剂固定在不锈钢板上,钢板与水平

面的倾斜角为 60°, 放置 24 h, 膏面无流淌现象为满分。

2.2.4 综合评分 以上各评价相总分 100 分, 权重为综合感官指标 50%, 初黏力 20%, 持黏力 20%, 赋型性 10%。

2.3 处方优选 在预试验及单因素考察的基础上, 固定其他辅料用量, 以 NP700, 酒石酸, PVP-K90, 甘羟铝为考察因素, 设计 $L_9(3^4)$ 正交试验。以初黏力、持黏力、剥离力、外观评价为指标, 对各影响因素所测结果(初黏力、持黏力、赋型性、综合感官)进行综合评分(百分制, 分值越高指标越理想)。综合评分为处方的最终评价分值, 因素水平见表 2, 正交试验安排及结果见表 3, 方差分析见表 4。

表 2 老鹤草巴布剂基质配方优选正交试验因素水平

水平	A	B	C	D
	NP700	酒石酸/g	PVP-K90	甘羟铝
1	7.5	0.2	3	0.01
2	6.5	0.4	4	0.03
3	5.5	0.6	5	0.05

表 3 老鹤草巴布剂基质配方优选正交试验安排

因素	A	B	C	D	综合评分
1	1	1	1	1	85
2	1	2	2	2	92
3	1	3	3	3	88
4	2	1	2	3	66
5	2	2	3	1	73
6	2	3	1	2	68
7	3	1	3	2	57
8	3	2	1	3	65
9	3	3	2	1	59
K_1	88.33	69.33	72.67	72.34	
K_2	69.00	76.67	72.33	72.33	
K_3	60.33	71.67	72.67	73.00	
R	28	7.33	0.33	0.67	

表 4 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	1 232.89	2	5 553.554	<0.05
B	84.22	2	379.378	<0.05
C(误差)	0.22	2	1.000	
D	0.89	2	4.005	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ 。

以上结果可知, 显著性排序依次为 $A > B > D > C$, NP700 和酒石酸对基质的综合效果最显著。最佳方案依次为 $A_1B_2C_1D_3$, 即基质的配方为 NP700-甘羟铝-酒石酸-乙二胺四乙酸 2Na-甘油-明胶-二氧化钛-滑石粉-羧甲基纤维素钠-PVPK90-油酸-丙二醇 7.5 : 0.05 : 0.4 : 0.01 : 40 : 2 : 2.5 : 1.5 : 3 : 2.5 : 1.25。

3 讨论

与传统老鹤草软膏相比, 老鹤草巴布剂具有包容药量大、透皮效果好、无刺激等优点, 是理想的新型外用药物传输平台。巴布剂基质中含有多种水溶性高分子化合物, 在制备过程中应特别注意混合方法、搅拌时间及水浴温度控制。水溶性高分子化合物搅拌时应注意剪切速率不能过快, 否则其相对分子质量降低后会导致黏性不达标。巴布剂涂布后, 采用加热干燥成型, 发现水分过度蒸发导致该剂型最重要的(即含水量大)特点丧失, 因此, 试验时宜选择常温干燥以保证巴布剂的含水量。

[参考文献]

- [1] 王宝庆, 李学彬, 田志发, 等. 老鹤草现代研究概况[J]. 中国林副特产, 2010(6):91.
- [2] 张宛冬, 陈军民, 尹金磊, 等. 自拟老鹤草汤治疗痹症临床总结[J]. 光明中医, 2002, 17(6):31.
- [3] 中国药典. 一部[S]. 2010:113.
- [4] 沈静, 郭立玮, 潘林海. 中药巴布剂的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1):52.
- [5] 刘成, 胡晋红, 朱全刚. 巴布剂透皮给药系统的基质设计[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(8):923.
- [6] 中国药典. 一部[S]. 2010:671.
- [7] 高鹏飞, 尹爱武. 肉桂油巴布剂的研制及体外透皮渗透性实验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):25.
- [8] 许可, 许沛虎, 曹智华, 等. 丁萸巴布剂基质的设计[J]. 中成药, 2007, 29(12):1768.
- [9] 龚受基, 郭文乔, 李小娟, 等. 正交试验法优化雪灵芝巴布剂配方[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(14):1176.
- [10] 林桂涛, 徐男, 盛华刚, 等. 复方蟾酥镇痛巴布膏剂基质配方研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18):19.
- [11] 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 全燕]