

消骨增贴基质配方工艺

闫荟¹, 王苏会¹, 谢予朋¹, 孙世光^{1*}, 杨锋¹, 孙晓迪¹,
史琪荣¹, 张京¹, 刘建华²

(1. 北京军区总医院药剂科, 北京 100700; 2. 北京军区总医院保健科, 北京 100700)

[摘要] 目的: 优选消骨增贴基质配方工艺。方法: 通过 $L_{18}(3^7)$ 正交设计试验, 以配方中 NP700, 甘油, EDTA, PVPPXL-10, 甘氨酸铝, PVPK90, 药液为因素, 其用量为水平, 以黏着力、膜残留性、综合指标为考察指标。结果: 对黏着力影响最大的是 NP700, 甘油次之, 且他们对黏着力均有显著影响。对膜残留性和综合指标影响最大的是 PVPPXL-10。巴布剂基质的最优配方为 NP700-甘油-EDTA-PVPPXL-10-甘氨酸铝-PVPK90-药液(6:30:0.025:1:0.05:1:20)。结论: 该工艺条件简便易于产业化, 按优化后的基质处方制备的凝胶膏剂基质黏性优良, 膜残留性低, 外观平整光滑, 符合药用标准。

[关键词] 消骨增贴; 凝胶膏剂; 基质; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0026-04

Matrix Formulation Technology of Xiaoguzeng Patch

YAN Hui¹, WANG Su-hui¹, XIE Yu-peng¹, SUN Shi-guang^{1*}, YANG Feng¹,
SUN Xiao-di¹, SHI Qi-rong¹, ZHANG Jing¹, LIU Jian-hua²

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Beijing People's Liberation Army, Beijing 100700, China;
2. Department of Health, General Hospital of Beijing People's Liberation Army, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation process of Xiaoguzeng patch. **Method:** $L_{18}(3^7)$ orthogonal test was designed, NP700, glycerol, EDTA, PVPPXL-10, aluminum glycinate, PVPK90 and liquid

[收稿日期] 20110602(002)

[第一作者] 闫荟, 副主任药师, 从事药物提取、制剂研究及评价工作, Tel: 010-66721840-1031, E-mail: yanyi588585@163.com

[通讯作者] * 孙世光, 硕士, 主任医师, 从事药物药效及临床使用评价工作, Tel: 010-66721268, E-mail: ssgbzcg@163.com

本试验 3 批金银花中绿原酸含量虽然不同, 但制成银翘解毒软胶囊内容物后, 绿原酸的转移率均在 70% 以上, 考虑实验室小量制备与企业大生产时的多种影响因素, 但产品中绿原酸的最低转移率亦应远高于《中国药典》规定的 30.0%。银翘解毒软胶囊目前为江苏康缘药业股份有限公司独家生产, 对其 3 个批号的产品进行含量测定, 若按药典金银花含量测定项下绿原酸不得 < 1.5% 进行换算, 绿原酸的最低转移率分别为 62.8%, 56.3%, 64.3%。以此研究结果修订银翘解毒软胶囊的过程控制标准及适当提高绿原酸的含量限量标准, 有待进一步通过中试放大试验证实。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010:1089.
- [2] 刘德军. 《中国药典》2005 年版一部成方制剂含量测定标准存在问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(11):1357.
- [3] 刘德军. 对《中国药典》2010 年版一部同名不同剂型中药制剂质量控制的探讨[J]. 中成药, 2010, 32(12):2151.
- [4] 王智民, 钱忠直, 王永炎. 中药产品质量过程控制[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6):656.
- [5] 白海波, 王剑飞, 周蒂. 金银花提取条件对绿原酸含量的影响[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(2):130.

[责任编辑 全燕]

medicine as factor, dosage of these as lever. Adhesion force, membrane residues and composite indicator were considered as index. **Result:** The greatest impact on adhesion force was NP700, followed by glycerol, and they had a significant effect on adhesion force. The greatest impact on membrane residues and composite indicator was PVPPXL-10. Optimum matrix formulation of Xiaoguzeng patch was NP700-glycerol-EDTA-PVPPXL-10-aluminum glycinate-PVPK90-liquid medicine as 6: 30: 0. 025: 1: 0. 05: 1: 20. **Conclusion:** This process was simple and easy to industrialization. Prepared by optimum matrix formulation, gel ointment matrix shows good viscosity viscosity and lower membrane residues, smooth appearance, conformed to medicinal standard.

[**Key words**] Xiaoguzeng patch; gel ointment; matrix; orthogonal test

消骨增贴为外用贴膏剂,属凝胶膏剂型^[1],由马钱子、麝香、续断、苏木、地龙、水蛭、乳香、没药、骨碎补、大黄、黄柏、白芥子、肉桂等组成,具有通经活络,活血祛瘀,行气止痛的功能,主治各种骨刺等骨质增生症,亦可用于跌打损伤、腰肌劳损、肩周炎、坐骨神经痛等。本试验主要对其基质配方工艺进行研究,优选出最佳基质配方。

1 材料

小型试验涂布机(温州市皓丰机械有限公司),BS2202SS型电子天平(德国赛多利斯集团),初黏力测定试验装置(自制)。

韦斯克美 NP700(上海汇翔生化科技有限公司),交联聚维酮 XL-10(PVPP XL-10,美国国际特品有限公司),聚维酮 K90(PVP K90,美国国际特品有限公司),乙二胺四乙酸(EDTA,北京化工厂),甘氨酸铝(苏州市永达氨基酸厂),甘油(湖南尔康制药有限公司),纯化水。

2 方法与结果

2.1 药液制备 按处方量称取药材,乳香、没药用95%乙醇提取,回收乙醇得稠膏备用;麝香微粉化后备用。剩余药材浸泡后加水煎煮2次,收集煎煮液加入稠膏和微粉化的药物,即得。

2.2 凝胶膏剂制备 按处方量称取甘油,依次加入NP700,PVPP XL-10,甘氨酸铝,EDTA,PVP K90,搅拌均匀得I相备用;另取药液加入适量纯化水稀释,搅拌均匀得II相;将I相与II相混合搅拌成稠膏状,用小型试验涂布机涂布,制得凝胶膏剂,晾干,即得。

2.3 正交试验设计^[2-9] 通过初步预试验,选定凝胶膏的主要影响因素 NP700,甘油,EDTA,PVPPXL-10,甘氨酸铝,PVPK90,药液等进行基质配比的研究。安排7因素3水平试验,选用 $L_{18}(3^7)$ 正交表考察以上原料对凝胶膏剂基质的黏着力、膜残留性的影响,按表1,2所列原料及配比制成凝胶膏剂,进行

性能测试。

表1 消骨增贴基质配方工艺正交试验因素水平

水平	NP700 /g	甘油 /g	EDTA /g	PVPPXL-10/g	甘氨酸铝 /g	PVPK90 /g	药液 /g
1	4	25	0.025	1	0.025	1	10
2	6	30	0.05	2	0.05	2	15
3	8	35	0.1	3	0.1	3	20

2.4 检测方法及评分标准

2.4.1 初黏力^[1] 参考《中国药典》2010年版一部附录XII E贴膏剂黏附力测定法第一法测定。采用滚球法试验装置,试验前,除去供试品包装材料,室温放置2h以上。取供试品,置于倾斜板中央,膏面向上,斜面上部10cm和下部15cm用涤纶薄膜覆盖。中间留出5cm膏面,将不同规格钢球自斜面顶端自由滚下,记录可以黏住最大钢球的质量^[7,9]。

2.4.2 膜残留性 取凝胶膏成品,取下覆盖在膏面上的聚乙烯薄膜,精密称定质量;清洁聚乙烯薄膜,晾干,再次称定聚乙烯薄膜质量;计算聚乙烯薄膜的质量差异,即为膜残留量。总分设为10分,膜残留量越大,得分越低。根据试验中的实际情况综合考虑,设定残留量达0.2g时膜残留性扣10分即得零分,计算公式:膜残留性 = $10 \times (1 - \text{膜残留量} / 0.2)$ ^[2]。

2.5 数据分析 根据正交试验方案(表2),按2.2项下方法操作制成凝胶膏剂成品,测定其黏着力和膜残留性。结果见表2。采用SPSS 11.5软件对正交试验数据进行方差分析,结果见表3~5。

由表2,3可知,对黏着力影响最大的是NP700,甘油次之。最佳基质配比为 $A_2B_3D_1C_3F_1E_3G_2$ 。由表2,4可知,对膜残留性影响PVPPXL-10最大NP700次之。最佳基质配比为 $D_1A_2B_2C_1F_1E_2G_3$ 。由表2,5可知,对综合指标影响PVPPXL-10最大,甘油次之。最佳基质配比为 $D_1B_2F_1A_2C_1E_2G_3$ 。综

表 2 消骨增贴基质配方工艺正交试验方案及结果

No.	A	B	C	D	E	F	G	评价指标		
								黏着力/g	膜残留性	综合指标
1	1(4)	1(25)	1(0.025)	1(1)	1(0.025)	1(1)	1(10)	3.55	8.35	11.90
2	1	2(30)	2(0.05)	2(2)	2(0.05)	2(2)	2(15)	5.64	6.30	11.94
3	1	3(35)	3(0.1)	3(3)	3(0.1)	3(3)	3(20)	7.5	1.40	8.90
4	2(6)	1	1	2	2	3	3	4.43	6.30	10.73
5	2	2	2	3	3	1	1	10.1	1.35	11.45
6	2	3	3	1	1	2	2	12.0	0.38	12.38
7	3(8)	1	2	1	3	2	3	6.2	4.20	10.40
8	3	2	3	2	1	3	1	7.5	3.10	10.60
9	3	3	1	3	2	1	2	8.42	2.60	11.02
10	1	1	3	3	2	2	1	2.66	4.80	7.46
11	1	2	1	1	3	3	2	6.64	5.80	12.44
12	1	3	2	2	1	1	3	6.2	5.30	11.50
13	2	1	2	3	1	3	2	7.5	0.90	8.40
14	2	2	3	1	2	1	3	12	4.40	16.40
15	2	3	1	2	3	2	1	10.1	3.80	13.90
16	3	1	3	2	3	1	2	5.64	7.20	12.84
17	3	2	1	3	1	2	3	6.93	6.10	13.03
18	3	3	2	1	2	3	1	8.42	5.40	13.82
K_1	32.19	29.98	40.07	48.81	43.68	45.91	42.33			
K_2	56.13	48.81	44.06	39.51	41.57	43.53	45.84			
K_3	43.11	52.64	47.30	43.11	46.18	41.99	43.26			
Q_i	47.88	49.04	4.37	7.33	1.78	1.30	1.10			
R	23.94	22.66	7.23	9.30	4.61	3.92	3.51			
K_1	64.14	61.73	73.02	77.34	67.81	75.11	69.13			
K_2	73.26	75.86	67.51	71.51	71.37	69.11	69.02			
K_3	71.71	71.52	68.58	60.26	69.93	64.89	70.96			
Q_i	20.13	14.10	12.84	20.12	3.83	3.33	1.91			
R	14.82	12.87	11.67	14.85	6.05	6.30	4.52			
K_1	64.14	61.73	73.02	77.34	67.81	75.11	69.13			
K_2	73.26	75.86	67.51	71.51	71.37	69.11	69.02			
K_3	71.71	71.52	68.58	60.26	69.93	64.89	70.96			
Q_i	7.94	17.46	2.85	25.13	1.07	8.79	0.40			
R	9.12	14.13	5.51	17.08	3.56	10.22	1.94			

表 3 黏着力正交试验结果方差分析

因素	SS	f	MS	F	P
A	47.88	2	23.94	35.56	<0.05
B	49.04	2	24.52	36.42	<0.05
C	4.37	2	2.19	3.25	
D	7.33	2	3.67	5.44	
E	1.78	2	0.89	1.32	
F	1.30	2	0.65	0.97	
G	1.10	2	0.55	0.82	
误差	2.02	2	0.67		

注： $F_{0.05(2,2)} = 19.00$ (表 4~5 同)。

表 4 膜残留性正交试验结果方差分析

因素	SS	f	MS	F
A	20.13	2	10.07	2.31
B	14.10	2	7.07	1.62
C	12.84	2	6.42	1.47
D	20.12	2	10.06	2.30
E	3.83	2	1.91	0.44
F	3.33	2	1.67	0.38
G	1.91	2	0.95	0.22
误差	13.10	2	4.37	

合对黏着力、膜残留性、综合指标的全面分析,可以看出,最佳的基质配比为 A_2B_2 (或 B_3) C_1 (或 C_3) D_1E_2 (或 E_3) F_1G_3 (或 G_2)。

2.6 验证试验 依正交试验设计优选出 2 个基质处方,即:① NP700 6 g,甘油 30 g,EDTA0.025 g, PVPPXL-10 1 g,甘氨酸铝 0.05 g,PVPK90 1 g,药

表5 综合指标正交试验方差分析

因素	SS	f	MS	F
A	7.94	2	3.97	0.92
B	17.46	2	8.73	2.02
C	2.85	2	1.42	0.33
D	25.13	2	12.56	2.91
E	1.07	2	0.53	0.12
F	8.79	2	4.40	1.02
G	0.40	2	0.20	0.05
误差	12.96	2	4.32	

液 20 g, ② NP700 6 g, 甘油 35 g, EDTA 0.1 g, PVPPXL-10 1 g, 甘氨酸铝 0.1 g, PVPK90 1 g, 药液 15 g, 按 2.2 项下操作, 分别制备了 3 批样品, 经测试显示, 按处方基质处方①制备的料液易于涂布, 凝胶膏剂具有良好的延展性, 外观平整光滑, 黏着力符合要求。故最终确定最佳基质配比为 $A_2B_2C_1D_1E_2F_1G_3$ 。

3 讨论

凝胶膏剂作为新型外用透皮贴剂, 已在国外大量应用。由于采用透皮吸收控释技术, 以水溶性大分子生物原料为基质, 使用后无残留, 不污染衣物, 血药浓度平稳, 药效持久, 载药量大且剂量准确, 保湿性好, 不干燥, 透皮性能良好, 使用舒适, 皮肤无刺激性及过敏反应, 可反复揭贴而不影响疗效, 故外用优势明显^[9-10]。

目前国际上开始采用新型水溶性聚合物基质 Viscomate NP-700, NP-800, NP-600, 加入交联剂(如甘氨酸钠、甘氨酸铝)和有机酸(酒石酸、EDTA 和柠檬酸)等优化聚合物的结构, 并加入保湿剂(甘油、丙二醇、山梨醇、聚乙二醇等)、填充剂(如 PVPP、高岭土、氧化锌、微粉硅胶、碳酸钙、皂土、二氧化钛等)、黏合剂[羧甲基纤维素钠(CMC-Na)或 PVPK-90]等和促渗剂作为透皮给药系统的辅料。以这些

原料为基质制备凝胶膏剂, 与以往所用原料相比, 操作方法简单, 无需加热, 在产品制备上具有更大优势^[5]。

根据实践经验和文献[1-8]报道, 基质中各组分的合理配比是制成优良凝胶膏剂的技术关键。目前, 一般多选用均匀设计或正交设计等数学优化方法进行研究。凝胶膏剂质量评价的指标很多, 如初黏力、膜残留性, 膏面均匀性、光泽度、膏体软硬度、涂展性、保湿能力、防汗能力等, 其中有的指标为感官指标, 评分过程中不易做到客观测评。本文采用正交试验进行基质的筛选研究, 并选用了易于测定的两个重要客观指标初黏力和膜残留性作为考察评分指标, 以保证结果评价客观准确。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010:附录 8, 附录 74.
- [2] 台小华, 潘玲, 韩建伟. 骨痛愈巴布剂的研制[J]. 中国药师, 2009, 12(5):571.
- [3] 左亚杰, 林新文. 伤速康巴布剂的基质配方研究[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(5):25.
- [4] 张莉. 方元胡止痛贴膏制剂研究[D]. 武汉:湖北中医学院, 2008.
- [5] 刘婷婷. 盐酸利多卡因巴布剂的研制及药动学研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2007.
- [6] 徐文杰. 复方当归痛经宁巴布剂的药学研究[D]. 广州:广东药学院, 2009.
- [7] 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.
- [8] 段韶军, 张忠鹏, 邢桂琴, 等. 复方黄芩巴布剂的制备及透皮释放度测定[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(3):231.
- [9] 彭新生, 缪旭, 苏健芬, 等. 辣椒碱凝胶膏剂基质的处方优化[J]. 今日药学, 2010, 20(9):12.
- [10] 刘淑萍. 巴布剂的研究进展及临床应用[J]. 现代预防医学, 2010, 37(16):3188.

[责任编辑 仝燕]