

# 均匀设计法优选狗皮膏贴基质配方研究

高小春, 韩建伟\*

(湖北中医学院中药资源与中药复方省部共建教育部重点实验室, 武汉 430061)

[摘要] 目的: 优选狗皮膏贴的最佳基质配方比例, 制备性能优良的狗皮膏贴。方法: 采用均匀设计, 以膜残留量、黏着力为考察指标, 以配方原料为因素, 对狗皮膏贴基质组成比例进行优选。结果: 通过对数据的分析, 优选出最佳的基质配方比例为柠檬酸-蒸馏水-甘油-聚丙烯酸钠-氢氧化铝-微晶纤维素(0.204 15 3.2 1.250 0.072 0.73)。结论: 所得配方较优, 制备的狗皮膏贴性能优良。

[关键词] 狗皮膏贴; 基质配方; 均匀设计; 膜残留量; 黏着力

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0012-03

狗皮膏<sup>[1]</sup> 是传统的黑膏药制剂, 《中国药典》1995 年版、2000 年版、2005 年版一部中均被收载, 列为国家基本药物。但黑膏药的不足之处限制了狗皮膏的广泛使用, 如: 基质中含有有毒的铅元素; 对皮肤具有致敏性; 软化温度高, 使用不方便; 易污染皮肤和衣服; 无法制定其药物成分定性定量标准等。总之, 不能满足现代人们的用药要求。为此, 我们研制了狗皮膏贴, 从提取工艺、成型工艺、质量标准 3 个方面对狗皮膏进行了改进, 现将成型工艺中的基质配方比例的均匀设计优选报道如下。

## 1 仪器与试药

电热恒温水浴锅(北京市医疗设备总厂); 柠檬酸; 蒸馏水; 甘油; 聚丙烯酸钠; 氢氧化铝; 微晶纤维素; 无纺布。

## 2 试验与结果

**2.1 均匀试验设计** 在大量预试验基础上, 选择了柠檬酸、蒸馏水、甘油、聚丙烯酸钠、氢氧化铝、微晶纤维素为影响因素, 并确定了其用量为水平。由于实验因素数较多, 为减少实验误差, 采用均匀设计法中的拟水平法, 考察因素及其水平见表 1。利用 DPS 软件, 指定因素 6, 水平 20, 进行寻优计算后, 输出均匀设计表  $U_{20}(20^6)$ , 见表 2。

### 2.2 均匀试验操作

**2.2.1 制备方法** 将表 1 中数据按均匀设计表  $U_{20}(20^6)$  套用, 配制不同的狗皮膏贴基质, 其中各试验

表 1 均匀设计因素水平

水平	$X_1$ 柠檬酸	$X_2$ 蒸馏水	$X_3$ 甘油	$X_4$ 聚丙烯酸钠	$X_5$ 氢氧化铝	$X_6$ 微晶纤维素
1 ~2	0.204	15	2.2	0.688	0.072	0.46
3 ~4	0.218	16	2.4	0.750	0.084	0.49
5 ~6	0.232	16	2.6	0.812	0.096	0.52
7 ~8	0.246	17	2.8	0.875	0.108	0.55
9 ~10	0.260	19	3.0	0.938	0.120	0.58
11 ~12	0.274	20	3.2	1.000	0.132	0.61
13 ~14	0.288	21	3.4	1.062	0.144	0.64
15 ~16	0.302	22	3.6	1.125	0.156	0.67
17 ~18	0.316	23	3.8	1.188	0.168	0.70
19 ~20	0.330	24	4.0	1.250	0.180	0.73

处方中的药膏含量约为 20%。制备方法: 将各种原料按设计要求称量, 溶解, 加热, 溶胀, 搅拌均匀, 涂布于无纺布上, 低温干燥, 盖上防粘层。测定粘着力和膜残留量, 通过这两个指标对每个组方制备出来的制剂进行评分。

**2.2.2 黏着力测定** 照《中国药典》<sup>[1]</sup>, 取狗皮膏贴除去防黏层, 置于与水平面成 15° 的倾斜板中央, 膏面向上, 斜面上部 10 cm 和下部 15 cm 用涤纶薄膜覆盖, 中间留出 5 cm 膏面, 然后将不同规格的钢球自斜面顶端自由滚下, 记录可以黏住钢球的直径  $D$  (dm) 和在膏面上滚下的距离  $S$  (m)。假设涤纶薄膜表面是光滑的, 膏面表面均匀一致, 即钢球在涤纶薄膜斜面上部 10 cm 内所受的摩擦力为零, 钢球在膏面上作匀速减速运动直至停止, 即黏住。根据物理学原理可推出钢球在膏面上的摩擦力  $N$  (黏附力)

[收稿日期] 2009-10-09

[通讯作者] \* 韩建伟, Tel: (027) 62677089; E-mail: hjw-wy228@163.com

计算公式为  $N = 10.354D^3 + 1.035D^3/S$  (设钢球比重为  $7.8 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , 重力加速度为  $9.8 \text{ m/s}^{-2}$ )。黏着力越大越好, 所以黏着力评分取其正值为评分标准。

**2.2.3 膜残留量测定** 取狗皮膏贴, 盖上已精密称定质量的面积相同的聚乙烯薄膜, 放置两天, 揭去聚乙烯薄膜, 精密称定去聚乙烯薄膜的重量, 计算前后两次重量差异, 即为膜上残留药膏的重量。膜残留量越小越好, 所以膜残留量评分取其负值为评分标准。

**2.3 试验结果** 根据膏贴面黏住钢球的直径  $D$  (dm) 和钢球在膏贴面上滚下的距离  $S$  (m), 利用公式  $N = 10.354D^3 + 1.035D^3/S$  计算黏附力; 根据重量差异计算膜残留量, 试验结果见表 2。

表 2 均匀设计试验

水平	$X_1$ 柠檬酸	$X_2$ 蒸馏水	$X_3$ 甘油	$X_4$ 聚丙烯酸钠	$X_5$ 氢氧化铝	$X_6$ 微晶纤维素	膜残留量评分	黏着力评分
1	20	12	12	10	18	2	-0.674	0.070 52
2	16	15	4	6	8	5	-0.354	0.022 23
3	6	18	3	7	17	13	-0.131	0.022 59
4	19	4	2	18	11	10	-0.058	0.020 88
5	3	17	11	2	2	9	-1.466	0.063 53
6	15	8	18	17	3	6	-0.055	0.021 95
7	14	14	19	5	12	19	-2.433	0.180 40
8	8	2	13	15	19	18	-0.086	0.117 20
9	11	9	6	3	20	7	-0.844	0.076 50
10	12	16	16	20	16	11	-0.111	0.100 65
11	10	10	1	11	4	20	-0.037	0.067 55
12	13	1	8	9	1	12	-0.079	0.125 58
13	5	11	20	12	15	8	-2.430	0.126 98
14	18	19	14	13	5	15	-1.029	0.110 10
15	7	3	15	4	6	3	-3.232	0.117 20
16	17	6	10	1	14	16	-1.448	0.081 74
17	4	13	7	19	7	17	-0.014	0.009 68
18	2	5	5	14	13	4	-0.003	0.047 30
19	9	20	9	16	10	1	-0.055	0.012 58
20	1	7	17	8	9	14	-2.808	0.136 39

**2.4 数据处理及分析** 将所得实验结果输入计算机, 利用 SPSS 软件采用多元逐步回归程序进行计算 (Stepwise), 其中引入因素的临界值  $F_1 = 0.05$ , 剔除因素的临界值  $F_2 = 0.10$  (系统默认)。

从膜残留量的系数表 (Coefficients) 中可知, 回

归方程为  $Y_1 = -0.603 - 1.147 X_3 + 3.399 X_4$ , 从模型概述表 (Model Summary) 中可知, 复相关系数  $R = 0.861$ , 从方差分析 (ANOVA) 表中可知 (见表 3), 检验值  $F = 24.401$ , 大于临界值  $F_{0.05(5,14)} = 2.96$ ,  $P < 0.05$ , 所以逐步回归方程具有统计学意义。

从黏着力的系数表中可知, 回归方程为  $Y_2 = -0.129 + 0.053 X_3 - 0.086 X_4 + 0.209 X_6$ , 从模型概述表中可知, 复相关系数  $r = 0.808$ , 从方差分析 (ANOVA) 表中可知 (见表 4), 检验值  $F = 10.014$ , 大于临界值  $F_{0.05(5,14)} = 2.96$ ,  $P < 0.5$ , 所以逐步回归方程具有统计学意义。

表 3 膜残留量方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
回归 $S_R$	16.138	2	8.069	24.401	< 0.05
残差 $S_E$	5.622	17	0.331		
总和 $S_T$	21.760	19			

$$F_{0.05(5,14)} = 2.96$$

表 4 黏着力方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
回归 $S_R$	0.030	3	0.010	10.014	< 0.05
残差 $S_E$	0.016	16	0.001		
总和 $S_T$	0.046	19			

$$F_{0.05(5,14)} = 2.96$$

从剔除变量表 (Excluded Variables) 中可知,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_5$  为剔除变量, 3 者对膜残留量和黏着力都没有显著性影响, 均不宜进入方程, 所以它们均取最小极限值, 即  $X_1 = 0.204$ ,  $X_2 = 15$ ,  $X_5 = 0.072$ 。从上述 2 个回归方程中可知,  $X_6$  对膜残留量没有显著性影响, 而对黏着力有显著性影响, 并成正相关, 所以取最大极限植, 即  $X_6 = 0.73$ 。

$X_3$  和  $X_4$  对膜残留量和黏着力都有显著性影响。 $X_3$  对膜残留量成负相关, 而对黏着力成正相关;  $X_4$  对膜残留量成正相关, 而对黏着力成负相关。从理论上来说,  $Y_1$  的最大值应无限接近于 0, 其它皆为负值, 因为实际中不可能没有膜残留量, 这样可以用试值的方法求  $Y_1$  和  $Y_2$  的最大值, 试值方法如下: 当  $X_4 = 0.688$  时 (从低水平至高水平进行试值), 令膜残留量方程  $Y_1 = -0.603 - 1.147X_3 + 3.399X_4 = 0$ , 解方程, 得  $X_3 = 1.513$ , 即只有当  $X_3$  取值 2.2 才能保证  $Y_1$  为最大负值, 所以当  $X_3 = 2.2$  时, 由此可算出  $Y_1 = -0.603 - 1.147 X_3 + 3.399 X_4 = -0.788$ , 同时, 也可计算出当  $X_3 = 2.2$ ,  $X_4 = 0.688$  时的  $Y_2 = -$

$0.129 + 0.053 X_3 - 0.086 X_4 + 0.209 X_6 = 0.081 00$ ,  
同理可以算出当  $X_4$  在其它水平时的  $Y_1$  和  $Y_2$  值, 见表 5。

表 5 不同水平回归方程的计算值

水平	$X_4$ 取值	$X_3$ 计算值	$X_3$ 可取 最佳值	$Y_1$ 计算值	$Y_2$ 计算值
1 ~2	0.688	1.513	2.2	- 0.788	0.081 00
3 ~4	0.750	1.697	2.2	- 0.577	0.075 67
5 ~6	0.812	1.885	2.2	- 0.366	0.070 34
7 ~8	0.875	2.067	2.2	- 0.152	0.064 92
9 ~10	0.938	2.254	2.4	- 0.168	0.070 10
11 ~12	1.000	2.438	2.6	- 0.186	0.075 37
13 ~14	1.062	2.621	2.8	- 0.205	0.080 64
15 ~16	1.125	2.808	3.0	- 0.220	0.085 82
17 ~18	1.188	2.995	3.0	- 0.006	0.080 40
19 ~20	1.250	3.179	3.2	- 0.025	0.085 67

从表 5 可知, 当  $X_3 = 3.0$ ,  $X_4 = 1.188$  和  $X_3 = 3.2$ ,  $X_4 = 1.250$  时,  $Y_1$  和  $Y_2$  同时均有优选值, 但考虑到粘着力比膜残留量更重要一些, 所以取  $X_3 = 3.2$ ,  $X_4 = 1.250$  为优选值。

根据以上分析结果, 可以得到狗皮膏贴基质的最佳配方比例为缓冲剂-蒸馏水-分散剂-黏着剂-调节剂-填充剂 = 0.204 15 3.2 1.250 0.072 0.73。

**2.5 验证试验** 按上述优化条件进行验证试验, 制备的 3 批狗皮膏贴测定其膜残留量和黏着力, 见表 6。

表 6 验证试验

检测指标	验证试验 1 号	验证试验 2 号	验证试验 3 号
膜残留量 /g	- 0.024	- 0.022	- 0.026
黏着力 /N	0.086 44	0.089 46	0.084 16

从表 6 可知, 测量值与理论计算值接近, 这表明

用均匀设计优先出的结果可靠。

### 3 讨论

均匀设计法是应用于多因素、多水平试验的设计方法, 可用较少的试验次数, 优选出相对的最佳工艺条件, 大大节省了科研工作的时间及人力物力。

采用该配方可与中药提取物配合, 载药量大, 透气性好, 无渗药现象, 还可反复黏贴, 稳定性好, 无致敏性与刺激性。

分散剂对膜残留量成负相关, 而对黏着力成正相关; 黏着剂对膜残留量成正相关, 而对黏着力成负相关。所以, 必须求出分散剂和黏着剂对膜残留量既要小而对黏着力又要大的平衡水平点, 通过假设取值法, 求出了各个水平条件下的分散剂和黏着剂评分值, 然后进行比较, 得出了分散剂和黏着剂最佳用量。

在测定黏着力时, 文献报道中只记录钢球的重量, 或钢球型号, 或钢球滚下的距离一个数据来衡量黏着力。但膏面的黏着力主要体现在钢球的重量或型号和钢球滚下的距离两个方面。不同重量或型号的钢球在膏面上滚下相同的距离体现了不同的黏着力, 相同的重量或型号的钢球在膏面上滚下的距离不同也体现了不同的黏着力。所以本实验记录了钢球的直径和钢球在膏面上滚下的距离两个方面的数据来评价黏着力, 这样所得的数据较客观地反应了膏面的黏着力, 误差较小, 便于均匀设计法中利用计算机软件进行数据处理, 优选出较为客观的数据结果。

### [参考文献]

[1] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 503.