

· 制剂工艺 ·

均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究

李智勇^{1,2*}, 孙冬梅¹, 杜建平^{1,2}

(1. 广东省中医研究所, 广州 510095; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的: 优选癌痛巴布剂的基质处方。方法: 以初黏力、剥离强度和外观综合得分为指标进行综合考察, 采用均匀设计法 $U_{17}(17^{16})$ 优选癌痛巴布剂的基质配方。结果: 癌痛巴布剂基质的最佳配比为: 聚丙烯酸钠 明胶 高岭土 甘羟铝 蓖麻油 甘油 聚乙烯醇 = 6.46 6.0 4.1 0.08 0.1 56 0.05。结论: 按最佳工艺条件制备的癌痛巴布剂具有良好的延展性, 外观平整光滑, 黏度适度, 保湿性均良好, 与癌痛巴布剂药粉具有良好的相容性。

[关键词] 均匀设计; 癌痛巴布剂; 基质

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0001-03

Optimization of the Matrix Formulation of Aitong Cataplasm by Uniform Design

LI Zhi-yong^{1,2*}, SUN Dong-mei¹, DU Jian-ping^{1,2}

(1. Guangdong province Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China;

2. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the matrix formulation of Aitong cataplasm. **Methods:** The initial viscosity, peel strength and appearance score were used as indexes. Uniform design $U_{17}(17^{16})$ was used to optimize the matrix cataplasm formulation. **Results:** the optimum matrix cataplasm ratio was as followed: Sodium polyacrylate Gelatin kaolin Gan aluminum hydroxyl Castor oil Glycerol PVA = 6.46 6.0 4.1 0.08 0.1 56 0.05. **Conclusion:** The Aitong Cataplasm prepared in the optimum conditions has a good scalability, the smooth appearance, moderate viscosity, good moisture retention and good compatibility with Aitong Cataplasm powder.

[Key words] uniform design; Aitong Cataplasm; matrix

癌痛巴布剂为纯中药制剂, 主要由草乌、生南星、赤芍、乳香、生姜等药物组成。具有温经通络、消瘤止痛的功效, 主要用于寒凝经脉、瘀血阻滞引起的癌症疼痛。经长期临床观察, 具有副作用少、成瘾性小、肝肾毒性低等优点, 可以长期使用。

目前中药巴布剂主要存在黏性差, 内聚力不足, 反复揭扯性能差等问题, 而这些不足主要是受基质

的影响, 所以巴布剂基质原料的选择是巴布剂基质配方研究的重要环节^[1]。本文根据癌痛的临床治疗特点需要, 结合前期研究工作基础, 以初黏力、剥离强度和外观综合得分为指标进行综合考察, 采用均匀设计法对癌痛巴布剂的基质处方进行优选研究, 为保证产品质量提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 仪器 BT/S-I 型巴布膏涂布机(温州皓丰机械有限公司); SPX-150C 型恒温恒湿箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); DHG-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); JB300 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂); HH. SY21-Ni4 型单孔电热恒温水浴锅(北京市精科华瑞仪器

[收稿日期] 2009-06-30

[基金项目] 广东省中医药局建设中医药强省科研经费资助项目(2008220)

[通讯作者] * 李智勇, Tel: (020) 83501292; E-mail: aalzy@163.com

有限公司)。

1.2 试药 聚丙烯酸钠(PANa, 美国诺誉化工有限公司)、聚乙烯醇(PVA, 天津市大茂化学试剂厂)、明胶(广东环凯微生物科技有限公司)、高岭土(天津市福晨化学试剂厂)、甘羟铝(上海柯豪国际贸易有限公司)、柠檬酸(广州化学试剂厂)、蓖麻油(广州化学试剂厂)、甘油(天津市大茂化学试剂厂)等; 癌痛巴布剂药粉由广东省第二中医院制剂室提供。

2 方法与结果

2.1 癌痛巴布剂的制备 取处方量聚丙烯酸钠, 用甘油分散后加入适量水, 搅拌均匀作为 A 相; 聚乙烯醇加适量水在水浴上加热溶解后加入明胶、高岭土混合搅匀, 作为 B 相; 将药粉加入处方量甘油与甘羟铝的混合物中混合均匀, 再与适量柠檬酸的水溶液混匀, 作为 C 相; 将 B 相与 C 相混合搅匀, 然后与 A 相混合后搅拌均匀, 将膏体稍加温软化后将其涂于无纺布上, 烘干, 剪切, 制得癌痛巴布剂^[2]。

2.2 癌痛巴布剂质量评价方法

2.2.1 初黏力试验 将长 10 cm 的巴布剂, 取下防黏层后平铺于水平桌面上, 将与水平桌面成 12 度的经清洁的不锈钢板固定于巴布剂的一端, 钢板的长端与巴布剂的长端平行分别用直径 9.5 mm、12.5 mm 经清洁的钢珠于不锈钢板上相同位置自由滚下, 确保滚动轨迹于钢板长端平行, 以钢板与巴布剂相接处为 0 点, 测量钢珠在巴布剂上的滚动距离, 不同直径的钢珠分别实验 6 次, 并记录实验数据。以测得的最小值为 100 分, 与其余相之比(最小值/测得值) ×100 计算得分^[3-4]。

2.2.2 剥离度试验 将巴布剂裁剪成 4 cm ×6.5 cm 的块状, 其中上端 4 cm ×1.5 cm 用于悬挂重物, 作为自由端, 4 cm ×5 cm 为实验区域。取下巴布剂防黏层黏贴在经清洁的不锈钢板上, 巴布剂的短边与不锈钢板上的刻线齐平, 巴布剂的长边与不锈钢板的长边平行用压辊来回滚动压紧, 确保黏接处无气泡存在, 在自由端内悬挂一托盘, 在托盘内分别放入 50 g、100 g 的砝码, 并用手托住, 放开托盘的同时用秒表记录下实验区域完全脱离钢板的时间, 重复实验 3 次。分别用 50 g 与 100 g 的砝码重复以上实验, 用秒表记数以测得最大值为 100 分, 其余与之相比(测得值/最大值) ×100 计算得分^[5]。

2.2.3 外观评价评分标准^[6] 基质均匀性: 基质均匀、细白、无颗粒状胶团无杂斑(8~10 分); 杂斑

略大, 但不多或较多但体积小(5~7 分); 色泽不均匀, 杂斑略大或大, 且数量多或较多(1~4 分)。

表面光泽度: 反复掀开, 表面仍然平滑, 无凹洞(10 分); 表面光滑, 但有细小凹洞(7~9 分); 表面凹洞较小, 但较多或略大(4~6 分); 掀开后, 部分或全部膏面无法回复平滑(1~3 分)。

气泡状态: 气泡形状小, 数量少(8~10 分); 气泡形状小, 零星分布四周(5~7 分); 气泡形状略大, 分布较多(3~4 分); 气泡形状较大, 分布较多(2 分); 气泡形状大, 分布密集, 数量多(1 分)。

将均匀性、光泽度、气泡多少各项的综合得分按权重求和, 以测得的最大值为 100 分, 其余的与之相比(测得值/最大值) ×100 计算得分。

2.3 均匀试验设计

2.3.1 考察因素和水平 巴布剂基质是由黏性剂、保湿剂、交联剂、填充剂等物质组成, 各成分性质不同, 在基质中的作用不同, 决定了加入量的差异。根据预实验结果, 选用聚丙烯酸钠、明胶、高岭土、甘羟铝、柠檬酸(根据预实验结果定为甘羟铝用量的 2 倍)、蓖麻油、PVPK30、甘油为巴布剂基质的主要组成原料, 以用量(g)为水平, 采用均匀设计法进行拟水平试验, 考察因素水平见表 1。

2.3.2 均匀设计试验与结果 以成型巴布剂的剥离强度、初黏力、外观各因素的综合得分为指标, 采用均匀设计法, 选用 $U_{17}(17^{16})$ 均匀设计表^[7] 按照以上因素和水平进行拟水平试验, 照 2.1 癌痛巴布剂的制备项下方法制成巴布剂, 照 2.2 癌痛巴布剂质量评价方法项下方法以初黏力、剥离强度与外观评价为主要指标对巴布剂进行质量评价。试验设计与结果见表 2。

2.3.3 均匀试验与处理 利用 DPS6.55 程序对试验结果进行二次多项式逐步回归分析, 得回归方程: $Y = 403.43 - 2212.24X_5 + 183.22X_1 \times X_5 + 0.49X_1 \times X_6 - 541.05X_1 \times X_7 - 8.85X_2 \times X_3 + 48.51X_2 \times X_5 + 322.80X_2 \times X_7 - 65.83X_3 \times X_4 + 103.21X_3 \times X_5 + 0.57X_3 \times X_6 + 148.84X_3 \times X_7 + 1356.22X_4 \times X_7 + 3055.99X_5 \times X_7 - 32.24X_6 \times X_7$, 调整后的相关系数 $R = 0.9998$, $S = 0.529$, $F = 3292.52$ 。上述方程经 F 检验具有非常显著意义, 方程成立。由方程可知, 最优配比组成为聚丙烯酸钠 明胶 高岭土 甘羟铝 蓖麻油 甘油 聚乙烯醇(6.46 6.0 4.1 0.08 0.1 56 0.05)。

表 1 均匀设计优选基质配比因素水平表

水平	因素						
	PANa (X1)	明胶 (X2)	高岭土 (X3)	甘羟铝 (X4)	蓖麻油 (X5)	甘油 (X6)	聚乙烯醇 (X7)
1	3.02	6.0	4.0	0.16	0.25	40	0.05
2	3.52	6.5	4.5	0.18	0.30	43	0.08
3	4.02	7.0	5.0	0.20	0.35	46	0.11
4	4.52	7.5	5.5	0.22	0.40	49	0.14
5	5.02	8.0	6.0	0.08	0.45	52	0.17
6	5.52	8.5	6.5	0.10	0.10	55	0.20
7	6.02	9.0	7.5	0.12	0.15	58	0.23
8	6.52	9.5	8.0	0.14	0.20	61	0.26
9	3.02	6.0	4.0	0.16	0.25	40	0.05
10	3.52	6.5	4.5	0.18	0.30	43	0.08
11	4.02	7.0	5.0	0.20	0.35	46	0.11
12	4.52	7.5	5.5	0.22	0.40	49	0.14
13	5.02	8.0	6.0	0.08	0.45	52	0.17
14	5.52	8.5	6.5	0.10	0.10	55	0.20
15	6.02	9.0	7.5	0.12	0.15	58	0.23
16	6.52	9.5	8.0	0.14	0.20	61	0.26

表 2 均匀设计试验

编号	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	结果			
								初黏力	剥离度	外观评价	综合得分
1	3.02	7.5	6.0	0.10	0.30	55	0.23	54.17	100	99.12	253.29
2	3.52	9.5	4.5	0.22	0.35	46	0.17	52.79	71.48	100	224.27
3	4.02	7.5	7.5	0.16	0.45	61	0.11	41.94	30.49	92.11	164.54
4	4.52	9.5	5.0	0.12	0.10	52	0.05	35.74	55.94	82.46	174.14
5	5.02	7.0	8.0	0.08	0.20	43	0.23	78.79	5.34	73.68	157.81
6	5.52	9.0	6.0	0.18	0.25	61	0.17	54.17	19.49	92.98	166.64
7	6.02	7.0	4.0	0.14	0.30	52	0.11	100.00	2.55	73.68	176.23
8	6.52	9.0	6.5	0.10	0.40	43	0.05	41.27	56.76	92.98	191.01
9	3.02	6.5	5.0	0.20	0.45	58	0.26	83.20	14.73	86.84	184.77
10	3.52	8.5	8.0	0.16	0.15	49	0.20	100.00	16.36	85.09	201.45
11	4.02	6.5	5.5	0.12	0.20	40	0.14	80.02	0.96	79.82	160.80
12	4.52	8.5	4.0	0.22	0.25	58	0.08	83.21	7.54	81.58	172.33
13	5.02	6.0	6.5	0.18	0.35	49	0.26	85.25	3.46	58.77	147.48
14	5.52	8.0	4.5	0.14	0.40	40	0.20	70.27	42.05	79.82	192.14
15	6.02	6.0	7.5	0.08	0.10	55	0.14	72.73	0.96	65.79	139.48
16	6.52	8.0	5.5	0.20	0.15	46	0.08	82.54	5.85	64.04	152.43

2.4 验证性试验 按照优选结果制备 3 批癌痛巴布剂样品,测定其剥离强度及综合感官指标,每个数据均为五个样品测定的均值,见表 3。结果表明,按均匀设计试验优选结果制备的癌痛巴布剂具有良好的延展性,外观平整光滑,且能满足黏性要求。

4 讨论

目前巴布剂配方主要有黏着剂、保湿剂、填充剂和透皮吸收促进剂等。实验中以聚丙烯酸钠、明胶为黏着剂,制得的巴布剂膏体有较好的黏弹性。其

表 3 验证试验 (n=5)

样品号	初黏力 (cm)		剥离度 (s)		外观评价		
	钢球	9.5 mm	钢球	12.5 mm			
1		7.87		14.27	346	118	98.39
2		8.32		14.98	412	128	96.87
3		7.55		13.46	408	123	93.05

中聚丙烯酸钠的用量对膏体气泡的产生及巴布剂的黏性影响较大,用量少膏体产生的气泡少但成型巴布剂的黏性较小,用量多膏体产生的气泡数量较多但黏性较大;明胶的用量对其内在黏性影响较大,是影响成型巴布剂的黏弹性变化的重要因素之一。

保湿剂和增塑剂甘油的用量对巴布剂表面黏性影响较大,用量过少,膏体太硬,基质的混合不均匀,用量过大,膏体太稀;交联剂甘羟铝的用量与巴布剂的的内聚力有直接的关系,用量不足,基质交联不完全,可发生基质与布基分离的现象,交联剂超量,基质交联过度,膏面黏性降低甚至没有黏性。

文中以初黏力、剥离强度和外观综合评价为评价指标,采用均匀设计法优化基质配比的筛选,最终确定了癌痛巴布剂的最佳配比,验证结果显示,该配比制成的癌痛巴布剂黏度适宜、剥离性好、外观平整。实验中主要综合考虑了巴布剂的黏着力、剥离强度、皮肤的追随性、外观、延展性等因素的影响,但对巴布剂制备过程中 pH 值、炼合时间、温度、透皮吸收促进剂浓度及速率等影响因素考虑不够,仍需作进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 刘淑芝,费虹,郭春燕,等.均匀设计法优选中药巴布剂配方[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(1):17.
- [2] 朱建明,张月红.中药巴布剂的实验研究进展[J].中国药信息杂志,2002,9(12):59.
- [3] 王林,陈述坤,付远忠,等.均匀设计法优选中药五行散布剂基质配方的研究[J].广东药学,2002,12(6):34.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部,北京:化学工业出版社,2005:附录 65.
- [5] 庄桂霞,袁学勤,胥云,等.颈舒巴布剂制备工艺的研究[J].中医外治杂志,2004,13(3):6.
- [6] 刘淑芝,费虹,汤亚池,等.中药巴布剂制备工艺的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):9.
- [7] 曾昭钧.均匀设计及其应用[M].北京:中国医药科技出版社,2005:23-25,127.