

正交试验法筛选骨平巴布膏的基质处方

张超^{1*}, 吕华瑛²

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 265200)

[摘要] 目的: 筛选骨平巴布膏的基质处方。方法: 采用正交试验法, 以黏着力、剥离性、涂展性、膏体均匀性、皮肤追随性和赋形性为指标, 各基质及其用量为因素和水平进行 $L_{16}(4^5)$ 试验, 得出最优配比组成。结果: 基质最佳配比为甘油: 明胶: 聚丙烯酸钠: 羧甲基纤维素钠: 水 = 5.0: 0.4: 1.4: 0.3: 4.0。结论: 确定的基质处方实用可行。

[关键词] 正交试验; 骨平巴布膏; 基质

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)04-0039-03

Optimization of the Matrix Formulation of Guping Cataplasmata by Orthogonal Design

ZHANG Chao^{1*}, LV Hua-ying²

(1. Shandong University of TCM, Jinan 250355, China; 2. Shandong College of TCM, Yantai 265200, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the matrix formulation of Guping Cataplasmata. **Methods:** The optimal preparation was selected by $L_{16}(4^5)$ orthogonal design. The adhering potential, fissility, ability to spread out, homogeneity, ability pasting to skin and recontourity were used as indexes. **Results:** The optimal matrix formulation was glycerine: gelatin: sodium polyacrylate: sodium carboxymethylcellulose: water = 5.0: 0.4: 1.4: 0.3: 4.0. **Conclusion:** The optimal matrix formulation is practical.

[Key words] Orthogonal design; Guping Cataplasmata; Matrix

骨平药物是由葛根、延胡索、羌活、威灵仙、松节、血竭、姜黄等中药的提取物和药材原粉组成, 可用于治疗骨质增生引起的各种症状。拟将其制成以水溶性或亲水性高分子材料为基质的巴布膏剂, 发挥中医药内病外治的优势。同时高舒适性、高渗透性、高安全性的巴布膏剂还克服了传统黑膏药、橡皮

膏剂的诸多弊端。目前巴布膏剂存在黏弹性差, 内聚力不够, 反复揭扯性能差等不足, 而这些不足主要是受基质的影响, 本文采用正交设计法, 以黏着力、剥离性、涂展性、膏体均匀性、皮肤追随性和赋形性为指标, 综合多方面因素优选了骨平巴布膏的基质处方。

1 试验材料

日式 Algol 指针式推拉力计(艾固仪器股份有限公司), SH 恒定湿热试验箱(上海实验仪器总厂), 涂布器(自制)。明胶(青岛国力明胶厂), 聚丙烯酸钠

[收稿日期] 2008-10-21

[通讯作者] * 张超, Tel: 15005410401; E-mail: zhangchaotcm@

126.com

(江苏常州), 羧甲基纤维素钠(山东聊城阿华制药有限公司), 甘油(天津科密欧化学试剂开发中心), 丙二醇(天津科密欧化学试剂开发中心)。

2 方法与结果

2.1 考察因素及水平 根据预试验, 采用正交试验法对混合保湿剂甘油-丙二醇(10:1)、明胶、聚丙烯酸钠(PAA-Na)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)和水的用量进行了筛选, 因素水平见表 1。

2.2 巴布膏的制备 按 $L_{16}(4^5)$ 正交表试验组合进行试验, 见表 2。按 100 g 膏样量配料, 先将明胶

表 1 骨平巴布膏基质处方优化因素水平表

水平/因素	A (保湿剂)g	B (明胶)g	C (PAA-Na)g	D (CMC-Na)g	E (水)g
1	4.0	0.4	0.8	0.2	3.0
2	5.0	0.5	1.1	0.3	4.0
3	6.0	0.6	1.4	0.4	5.0
4	7.0	0.7	1.7	0.5	6.0

表 2 骨平巴布膏基质处方优化正交试验表

试验号	A	B	C	D	E	黏着力 (N)	外观综合评分	总分
	保湿剂	水	PAA-Na	CMC-Na	明胶			
1	1	1	1	1	1	3.79	28	64.37
2	1	2	2	2	2	4.48	36	78.99
3	1	3	3	3	3	4.68	36	80.91
4	1	4	4	4	4	4.07	27	66.06
5	2	1	2	3	4	2.98	22	50.60
6	2	2	1	4	3	3.26	39	70.29
7	2	3	4	1	2	4.44	42	84.61
8	2	4	3	2	1	4.78	43	88.87
9	3	1	3	4	2	5.04	48	96.37
10	3	2	4	3	1	5.21	34	84.00
11	3	3	1	2	4	3.35	24	56.15
12	3	4	2	1	3	3.08	21	50.56
13	4	1	4	2	3	3.85	32	68.95
14	4	2	3	1	4	3.66	25	60.12
15	4	3	2	4	1	3.38	20	52.44
16	4	4	1	3	2	3.67	27	62.22
K_1	72.583	70.073	63.258	64.915	72.420			
K_2	73.593	73.350	58.148	73.240	80.548			
K_3	71.770	68.528	81.567	69.433	67.677			
K_4	60.932	66.928	75.905	71.290	58.233			
R	12.661	6.422	23.419	8.325	22.315			

注: 黏着力最高者为 50 分, 其余进行比例换算, 总分为黏着力得分和外观评分之和

加水溶胀, 将保湿剂与骨平药物细粉 23.5 g 混匀, 再依次加入羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠混匀, 溶胀的明胶加热溶解后加入其中, 60 °C 保温混匀, 趁热涂布, 放冷, 即得。

2.3 黏着力测定 取 5 片成型巴布膏(面积 5 cm × 10 cm), 除去防黏层, 贴于洁净的酚醛树脂板上, 用 2 kg 的滚筒来回滚压 2 次, 放置 20 min, 将一端揭开 1 cm 夹住, 用指针式推拉力计与树脂板成 180°方向, 以一定速度剥离, 每隔 2 cm 记录一次读数, 求其平均值。

2.4 外观综合评分 以剥离性、涂展性、膏体均匀性、皮肤追随性和赋形性为考察指标, 分别进行打分(满分为 10 分), 五者之和为外观综合评分。

剥离性: 取成型巴布膏 3 片, 贴于洁净的酚醛树脂板上, 置 37 °C、相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中 12 h, 能容易地剥离、基本无残留者为 10 分, 较容易地剥离、略有残留者为 7 分, 难以剥离、残留严重者为 4 分。

涂展性: 用自制涂布器涂布时, 以较容易涂布为 10 分, 不易涂布者为 5 分。

膏体均匀性: 所制备的膏体均匀、稠度适宜, 涂布在无纺布上无颗粒状胶团、细腻、薄厚一致者为 10 分, 涂布薄厚不一、有颗粒感、不细腻者为 5 分。

皮肤追随性: 该项指标借鉴日本评价巴布膏的方法, 分别取 3 片成型巴布膏, 将其贴于手腕背部, 用力甩 10 下不脱落, 满分为 10 分, 甩 9 下脱落者为 9 分, 其余依次类推。

赋形性: 按 2005 年版《中国药典》一部附录 II 贴膏剂项下赋形性试验进行测定, 膏面无流淌现象者为 10 分, 略有流淌现象者为 7 分, 流淌现象明显者为 4 分。

2.5 结果 正交试验结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 3 方差分析表

因素	SS	V	MS	F	P
A	418.451	3	139.484	4.645	$P > 0.05$
B	90.085	3	30.028	1.000	$P > 0.05$
C	1417.217	3	472.406	15.732	$P < 0.05$
D	152.104	3	50.701	1.688	$P > 0.05$
E	1042.631	3	347.544	11.574	$P < 0.05$
误差	90.085	3	30.028		

注: $F_{0.05}(3, 3) = 9.28$

从试验中可以看出: ①上述除试验 5, 12, 14, 15

难于涂布外,其它均能涂布或易涂布,增大水的加入量,膏体内聚力增加,因而难于涂布。随着保湿剂用量的增多,发现残留随之增多,流淌现象也随之明显。②对结果影响最大的因素为聚丙烯酸钠和水的用量,有显著性差异($P < 0.05$)。③明胶的用量对结果影响较小,预试验表明,不用明胶膏体弹性和外观光滑度较差,但明胶用多了膏体出现气泡、容易拉丝,可根据实际情况选用 0.4 g。通过数据分析和制膏的实际情况确定巴布膏基质的最佳配比为: $A_2B_1C_3D_2E_2$, 即甘油:明胶:聚丙烯酸钠:羧甲基纤维素钠:水为 5.0:0.4:1.4:0.3:4.0。

2.6 验证试验 按选定最佳比例重复进行 3 次试验,每次制备 100 g 膏样,结果见表 4。结果表明,所制备的骨平巴布膏容易涂布,外观均匀光滑平整,能很好粘于皮肤,容易剥离,基本无残留、无流淌现象,其黏着力均大于 5 N,总分均高于 95 分。可见,确定的基质处方是可行的。

表 4 验证试验结果表

试验次数	黏着力(N)	外观综合评分	总分
1	5.09	47	95.85
2	5.13	46	95.23
3	5.03	47	95.27

3 讨论

3.1 丙二醇具有一定的透皮吸收促进作用,其保湿效果不如甘油,在预试验中发现丙二醇的加入可缓解明胶的气泡和拉丝问题,但用量过大,膏体的内聚力下降,经反复试验固定两者比例为甘油:丙二醇(10:1)。

3.2 尽管巴布剂技术正在制药领域得以快速普及,但其发展还存在着一些问题。

巴布剂所用国产辅料不够精细,各种理化性质的优良程度不如进口辅料,这往往造成用进口辅料成型好的巴布剂换用国产辅料时难以成型。另外,

由于进口辅料价格昂贵,在投入生产后,生产成本过高,企业和消费者难以负担。这就要求我国的辅料研究者和生产者开发出物美价廉,可以与进口辅料相媲美的辅料,这样才能从根本上促进巴布剂的发展。

基础实验研究不够深入,缺乏系统性和较深层次的技术研究,以及统一、科学的巴布剂制剂质量检测指标和方法。技术指标主要参照一般橡胶膏剂的测定内容,如黏着力和含膏量等,缺少能反映巴布剂特点的客观指标,如制剂的含水量、pH 值、基质或膏体厚度、反复揭扯性能、反复使用或一次敷贴时间等。

中药复方制剂是一个复杂的整体,将产生许多未知因素影响巴布剂的成型,个人认为那种先研究空白基质,空白成型后再加入中药粉的方法是不可取的。因为在实践中碰到过多次这样的情况:空白基质成型工艺条件成熟了,当加入药粉后反而难以成型了。所以在巴布剂的研制过程中既要寻找其成型工艺共性的东西,也不能忽视具体情况具体分析,建议针对某个中药粉研究其成型工艺,积少成多后再总结其成型的一般规律。

生产设备不足,没有国家标准的大型生产设备。现用的设备大多为橡皮膏生产设备的个人改造,缺少统一标准,当务之急是鼓励制药企业与机械制造企业合作开发生产适合中药巴布膏剂的设备,使中药巴布膏剂实现规模化生产。

相信在不久的将来,随着中药巴布膏剂研究的日益深入,辅料品种的不断增多,以及新技术的使用,其存在的问题将得到改善,制剂质量将有很大的提高。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 II.