

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.006

正交试验法优选活血消肿凝胶贴膏交联型基质配方与制备工艺*

胡兆流¹, 王佛长^{1,2}, 黄诗莹^{1,2}, 陈秋谷¹, 郑平¹, 易铁钢^{1,2}, 张尚斌^{1,2}, 陈剑平^{1,2,△}

(1. 广东省深圳市中医院·深圳市医院中药制剂研究重点实验室, 广东 深圳 518033; 2. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033)

摘要:目的 优选活血消肿凝胶贴膏的交联型基质配方与制备工艺。方法 采用正交设计法,以初黏力、持黏力和综合感官为评价指标优化基质配比,采用单因素试验法优选搅拌参数(转速、时间)与静置条件(温度、相对湿度)。结果 优选的基质配比为甘油 70 g,聚丙烯酸钠 NP-700 8 g,甘氨酸铝 0.4 g,纯化水 150 g,卡波姆 940 2.5 g;将甘油、聚丙烯酸钠 NP-700、甘氨酸铝混合均匀作为 A 相,将卡波姆 940 置水中充分溶胀后加入活血消肿散,搅拌均匀,作为 B 相,把 A 相、B 相置 -0.1 MPa 的真空搅拌机中,以 80 r/min 转速搅拌 10 min,以 40 r/min 转速搅拌 20 min,最后于温度(25±2)℃、相对湿度(55±5)% 条件下静置 10~16 h,即得膏体柔软、黏性良好、无残留、外观优良的活血消肿凝胶贴膏。结论 优选的基质配方与工艺参数稳定、可行,适用于活血消肿凝胶贴膏的批量生产。

关键词:活血消肿散;凝胶贴膏;单因素试验;正交试验;交联型基质配方;制备工艺

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0021-04

Optimization of Cross-Linked Matrix Formulation and Preparation Process of Huoxue Xiaozhong Cataplastm by Orthogonal Test Method

HU Zhaoliu¹, WANG Fochang^{1,2}, HUANG Shiyong^{1,2}, CHEN Qiugu¹, ZHENG Ping¹, YI Tiegang^{1,2}, ZHANG Shangbin^{1,2}, CHEN Jianping^{1,2}

(1. Shenzhen Key Laboratory of Hospital Chinese Medicine Preparation, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518033; 2. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong, China 518033)

Abstract: Objective To optimize the crossed-linked matrix formulation and preparation process of Huoxue Xiaozhong Cataplastm.

Methods The matrix formulation was optimized by the orthogonal test with the initial viscosity, holding viscosity and comprehensive sense as the evaluation indexes, and the mixing parameters (speed and time) and static conditions (temperature and relative humidity) were optimized by single factor test. **Results** The optimal of matrix formulation was as follows: 70 g of glycerine, 8 g of viscomate NP-700, 0.4 g of aluminum glycinate, 150 g of water, 2.5 g of carbomer 940. Glycerine, viscomate NP-700 and aluminum glycinate were uniformly mixed as phase A. The carbomer 940 was fully swelled in water, and then added to Huoxue Xiaozhong Power and stirred evenly as phase B. The phase A and phase B were placed in a vacuum blender of -0.1 MPa and stirred at 80 r/min for 10 min, then stirred at 40 r/min for 20 min. The products were kept at the temperature of (25±2)℃, relative humidity of (55±5)% for 10~16 h, and then the Huoxue Xiaozhong Cataplastm with good flexibility, higher adhesive force, no residue and good appearance was obtained. **Conclusion** The optimal matrix formulation and technological parameters of the preparation are stable and feasible, which are suitable for batch production of Huoxue Xiaozhong Cataplastm.

Key words: Huoxue Xiaozhong Power; cataplastm; single factor test; orthogonal test; crossed-linked matrix formulation; preparation process

活血消肿散(曾用名加味双柏散)为深圳市中医院临床经验方,组方为大黄、侧柏叶、泽兰、黄柏、薄荷,具有祛瘀止痛、热散风之功效,主要适用于跌打骨折、扭挫伤、筋肉肿痛,或瘀热郁结所致胸胁疼痛、缩脚肠痛。活血消肿散具有良好的抗炎作用,局部外敷能有效减轻炎症反应引起的红、肿、热、痛症状;亦具有良好的止痛功效,通过局部外敷可有效缓解原发性肝癌、骨科术后引起的疼痛,能提高患者的睡眠质量,降低心理负担。活血消肿散疗效确切,不良反应小,使用简单易行^[1-7],但作为局部外敷的散剂,使用时需添加蜂蜜调制,给药方式不便,且剂量不准确,透皮吸收差,容易污染衣物等,严

重影响其在临床的广泛使用。凝胶贴膏作为新型外用给药载体,具有载药量大,药物透皮吸收率高,对皮肤具有亲和性,透气耐汗性,保湿性好,可重复揭贴,无刺激,无过敏,使用方便,不污染衣物等诸多优点^[8-10]。本试验中首先采用正交试验设计优选活血消肿凝胶贴膏的基质配方,并进一步采用单因素试验考察其制备工艺,拟将传统散剂改进研制成现代凝胶贴膏剂,不仅提供了切实可行的活血消肿凝胶贴膏的基质配方和制备工艺,也为后续开发、应用提供了参考。

1 仪器与试剂

仪器:YP5002 型电子天平(上海佑科仪器仪表有限

*基金项目:广东省深圳市科技计划项目[ZDSYS201606081515458]。

第一作者:胡兆流,男,大学本科,药师,研究方向为中药新药,(电子信箱)1277609973@qq.com。

△通信作者:陈剑平,男,博士研究生,副主任中药师,研究方向为中药制剂,(电子信箱)lycjp@126.com。

公司);CNY-1 型初黏性测定仪(济南三泉中石实验仪器有限公司);WKC-CM 型黏附力测定仪(济南赛成电子科技有限公司);HTC-160 型恒温恒湿箱(上海三腾仪器有限公司);HD-SⅢ型涂布机、HD-Z20L 型真空搅拌机(北京信义惠达机电设备有限公司)。

试药:聚丙烯酸钠 NP-700(批号为 812270A),1,2-丙二醇(批号为 C10101783),甘氨酸铝(批号为 MAYA-CR-5410),无水柠檬酸(批号为 MAYA-CR-3543),苯甲酸钠(批号为 MAYA-CR-7130),卡波姆 940(批号为 MAYA-CR-3869),月桂氮草酮(批号为 MAYA-CR-4136),均购于深圳市欣海凌生物科技有限公司;甘油(湖南尔康制药股份有限公司,批号为 000120171101);活血消肿散(广东省深圳市中医院,批号为 20180802);纯化水。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

在预试验基础上,初步确定以下制备工艺:称取处方量甘油、1,2-丙二醇、月桂氮草酮、聚丙烯酸钠 NP-700、甘氨酸铝,搅拌均匀至无肉眼可见颗粒,作为 A 相;称取处方量纯化水、无水柠檬酸、苯甲酸钠,待无水柠檬酸、苯甲酸钠完全溶解后再加入卡波姆 940,静置,待卡波姆 940 完全溶胀后,加入处方量活血消肿散,混匀,作为 B 相。将 A 相加入 B 相中,置-0.1 MPa 真空搅拌机中,以 80 r/min 转速搅拌 10 min,以 40 r/min 转速搅拌 20 min,然后转移至涂布机,采用延压法涂布,厚度为 1.5 mm;涂布完成后,静置,晾干。

2.2 评价指标

以综合感官、初黏力、持黏力为评价指标进行综合评分,综合感官占 60 分,初黏力占 20 分,持黏力占 20 分。初黏力、持黏力的评价操作按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0952 项下检测。具体评分标准见表 1。

2.3 主要基质单因素试验

按 2.1 项下方法制备凝胶贴膏,以综合感官为评价指标,采用单因素试验初选各基质的最佳用量范围,其中甘油(因素 A)50~80 g、聚丙烯酸钠 NP-700(因素 B)6~12 g、甘氨酸铝(因素 C)0.2~0.5 g、纯化水(因素 D)140~170 g、卡波姆 940(因素 E)1.5~4.5 g。根据单因素预试验结果,采用正交试验优选最佳配方,因素水平表见表 2。

2.4 正交试验设计

根据单因素试验结果,以综合感官、初黏力、持黏力为评价指标,采用 $L_{16}(4^5)$ 正交试验表对所选因素进行考察,考察甘油(因素 A)、聚丙烯酸钠 NP-700(因素 B)、甘氨酸铝(因素 C)、纯化水(因素 D)、卡波姆 940(因素 E)5 个因素用量对活血消肿凝胶贴膏成型的影响。根据正

表 1 评分标准

评价指标	评价方法
涂展性 (20 分)	膏体柔软、容易附着于无纺布,涂布时不断条、且无外溢,计 20 分;膏体有弹性、附着力差、涂布时断条严重且外溢,计 0 分;其他与涂展性满分者相比较而得相应分值
外观性状 (20 分)	膏面光洁、色泽一致、膏体柔软、无明显颗粒,气泡少且小,且无脱膏、背渗现象,计 20 分;色泽不一致、膏体干硬、颗粒明显、气泡大且多、背渗严重,计 0 分;其他与外观性状满分者相比较而得相应分值
皮肤追随性 (10 分)	凝胶贴膏贴于手背甩 10 下,不脱落计 10 分,脱落 1 次计 8 分,脱落 2 次计 6 分,脱落 3 次计 4 分,脱落 4 次计 2 分,脱落 5 次计 0 分
膏体残留性 (20 分)	无残留或少许残留,计 10 分;残留面积大于总面积的 1/3,计 0 分;其他与满分者相比较而得相应分值
初黏力 (20 分)	36 号小球及以上,计 20 分;31~35 号球,计 17.5~19.5 分;26~30 号球,计 15~17 分;21~25 号球,计 12.5~14.5 分;16~20 号球,计 10~12 分;15 号球及以下,计 0~10 分
持黏力(20 分)	2 min 及以上,记 20 分;1.5 min 计 15 分;1 min 记 10 分;30 s 计 5 分

表 2 因素水平表(g)

水平	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	因素 E
1	50	6	0.2	140	1.5
2	60	8	0.3	150	2.5
3	70	10	0.4	160	3.5
4	80	12	0.5	170	4.5

交试验设计表,按 2.1 项下方法制备凝胶贴膏,按评分标准进行评分。综合评分 = 综合感官评分 + 初黏力评分 + 持黏力评分。

由表 3 可知,各因素对试验结果影响大小顺序为 A > C > D > B > E。由表 4 可知,因素 A 和 C 对试验结果有显著影响($P < 0.05$),因素 B, D, E 无明显影响($P > 0.05$)。从实际生产和资源利用综合考虑,优选的基质配方最佳配比为 $A_3B_2C_3D_2E_2$,即甘油:聚丙烯酸钠 NP-700:甘氨酸铝:纯化水:卡波姆 940 = 70:8:0.4:150:2.5。

2.5 验证试验

根据正交试验结果,按 2.1 项下方法制备 3 批(序号 1,2,3)活血消肿凝胶贴膏,考察其综合评分,结果见表 5。3 批验证试验样品平均综合评分为 93 分,与正交试验结果一致,表明优选的凝胶贴膏基质配方工艺参数合理、可行。

2.6 工艺考察

搅拌方式:根据正交试验结果,取 50 倍量基质配方,按 2.1 项下方法制备 8 批样品,考察不同搅拌速度和时间对样品膏体的影响。结果采用不同转速的搅拌方式优于同一速率的搅拌方式,低速搅拌 20 min 和 30 min 综合评分无明显差异,故采用 0~10 min 时转速为 80 r/min、10~30 min 时转速为 40 r/min 的方式。结果见表 6。

表3 正交试验设计与结果

序号	因素A	因素B	因素C	因素D	因素E	涂展性(分)	外观性状(分)	膏体残留(分)	皮肤追随性(分)	初黏力(分)	持黏力(分)	综合评价(分)
1	1	1	1	1	1	15	11	10	6	11.5	20	73.5
2	1	2	2	2	2	18	16	8	10	13.0	20	85.0
3	1	3	3	3	3	19	18	8	10	11.0	20	86.0
4	1	4	4	4	4	16	14	8	10	10.0	17	75.0
5	2	1	2	3	4	19	17	8	10	14.5	12	80.5
6	2	2	1	4	3	18	15	7	10	14.5	17	81.5
7	2	3	4	1	2	19	18	8	10	12.0	18	85.0
8	2	4	3	2	1	20	19	9	10	16.0	20	94.0
9	3	1	3	4	2	19	19	10	10	17.0	18	93.0
10	3	2	4	3	1	20	16	7	10	17.0	20	90.0
11	3	3	1	2	4	20	20	8	10	18.0	15	91.0
12	3	4	2	1	3	20	18	7	10	16.0	19	90.0
13	4	1	4	2	3	20	17	8	10	18.0	15	88.0
14	4	2	3	1	4	20	20	8	10	15.5	20	93.5
15	4	3	2	4	1	19	16	7	10	18.5	12	82.5
16	4	4	1	3	2	19	17	6	10	17.0	15	84.0
k_1	79.9	83.8	82.5	85.5	85.0							
k_2	85.3	87.5	84.5	89.5	86.8							
k_3	91.0	86.1	91.6	85.1	86.4							
k_4	87.0	85.8	84.5	83.0	85.0							
R	11.1	3.7	9.1	6.5	1.8							

表4 方差分析结果

变异来源	SS值	f 值	F 值	P
因素A	255.547	3	25.435	<0.05
因素B	28.797	3	2.866	>0.05
因素C	192.797	3	19.190	<0.05
因素D	88.297	3	8.788	>0.05
因素E(误差)	10.047	3	1.000	>0.05
误差	10.047	3		

注: $F_{0.05}(3,3) = 9.28$ 。

表5 验证试验结果(分, $n=3$)

序号	涂展性	外观性状	膏体残留	皮肤追随	初黏力	持黏力	综合评分
1	20	20	8	10	18	18	94
2	20	20	8	10	17	18	93
3	20	20	8	10	17	17	92

表6 搅拌方式考察结果

序号	搅拌时间, 搅拌转速	综合评分(分)
1	0~30 min, 40 r/min	63.0
2	0~30 min, 60 r/min	72.0
3	0~30 min, 80 r/min	80.5
4	0~20 min, 80 r/min; 20~30 min, 60 r/min	85.0
5	0~20 min, 80 r/min; 10~30 min, 40 r/min	84.5
6	0~10 min, 80 r/min; 10~20 min, 40 r/min	74.0
7	0~10 min, 80 r/min; 10~30 min, 40 r/min	92.0
8	0~10 min, 80 r/min; 10~40 min, 40 r/min	94.0

静置条件:采用单因素试验,考察温度为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 和相对湿度分别为 $(45 \pm 5)\%$ 、 $(55 \pm 5)\%$ 、 $(65 \pm 5)\%$ 、 $(75 \pm 5)\%$ 条件下静置样品的综合评分(涂展性除外);根据湿度考察结果,考察相对湿度为 $(55 \pm 5)\%$ 和温度分别为 $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下静置样品的综合评分(涂展性除外)。结果优选的静置条件为温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(55 \pm 5)\%$ 。详见表7。

表7 静置条件考察结果

温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$			相对湿度 $(55 \pm 5)\%$		
相对湿度(%)	综合评分(分)	干燥时间(h)	静置温度 $(^\circ\text{C})$	综合评分(分)	干燥时间(h)
45±5	67.0	3.5~5	20±2	74.5	12~18
55±5	78.0	10~16	25±2	77.0	10~16
65±5	75.5	15~22	30±2	67.5	6~10
75±5	不成型	不成型	35±2	60.0	4~5

3 讨论

3.1 剂型选择

凝胶贴膏系原料药物与适宜的亲水性基质混合均匀后涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。与贴剂相比,凝胶贴膏的载药量更大,更适用于成分复杂的中药;制备时可直接使用处方粉末,制备方式简单方便且经济。与橡胶贴膏相比,凝胶贴膏主要是亲水性物质,具有良好的保湿性、透气性、不易引起皮肤过敏,同时制备过程中

无加热、低耗能、不产生有害物质,更为绿色环保。与散剂相比,凝胶贴膏制备过程中加入的促渗剂可提高药物的透皮吸收率,提高生物利用度^[11-13]。故本研究选用凝胶贴膏剂作为活血消肿散剂型改进的方向。

3.2 基质选择

活血消肿凝胶贴膏采用交联型基质,其配方主要由亲水性高分子骨架材料(聚丙烯酸钠 NP-700、聚丙烯酸钠等)、交联剂(甘氨酸铝、氯化钙等)和交联调节剂(酒石酸、柠檬酸等)组成。相较于传统的非交联型基质(阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠等),交联型基质利用化学交联作用使基质形成水不溶性的交联凝胶结构,提高了其内聚程度,保证了良好的赋型性,使其具有稳定的性能,能更适用于处方复杂的传统中药^[14]。

本试验中选取聚丙烯酸钠型基质作为凝胶骨架,比较了聚丙烯酸钠型基质-卡波姆 940 和聚丙烯酸钠型基质-羧甲基纤维素钠 2 种不同联用方式制备的凝胶贴膏的稳定性,结果表明,长时间放置后,聚丙烯酸钠型基质-卡波姆 940 联用制备的膏体的赋型性和稳定性更好,而聚丙烯酸钠型基质-羧甲基纤维素钠联用制备的膏体则出现吸潮、变软甚至渗出的现象。同时,聚丙烯酸钠型基质-卡波姆 940 联用配方在医院其他外用散剂制备成凝胶贴膏中发现,该组合适用范围更广泛、稳定,凝胶贴膏静置后容易成型,盖衬与膏体易分开且无拉丝、烂膏面的现象。故选择聚丙烯酸钠型基质-卡波姆 940 作为活血消肿凝胶贴膏的骨架基质。

3.3 制备工艺考察

考虑膏体的物理性状,除了基质配方的选择外,生产过程中还应注意搅拌时间、速度的控制:搅拌时间过长、转速太快会降低黏性;搅拌时间过短、搅拌速度太慢会导致混合不均匀^[15]。本试验中首先采用高转速使基质快速混合,促进交联反应的进行;然后采用低转速继续搅拌,避免降低膏体黏性。本试验中考察了低转速搅拌时间对膏体的影响,结果表明搅拌时间越长,膏体混合越均匀、细腻,所含气泡越少,能提高产品得率。

本试验中发现,制备过程中静置条件对活血消肿凝胶贴膏产品优劣也有影响。静置过程中将背衬(无纺纱布面)朝上会缩短干燥时间。不同静置温度相比,温度较高易导致失水量过多,出现膏体干硬,皮肤追随性差、初黏力和持黏力降低的现象;温度较低的环境下静置的膏体柔软、初黏力较好,膏面较光滑且使用后无残留或残留较少。不同相对湿度研究比较发现,低湿静置的时间更短,但会导致膏体边缘与中间干燥程度不一致的现象;高湿静置则膏体难以成型,出现膏面烂面、盖衬与膏体难以分离的现象。故本试验中采用温度 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(55 \pm 5)\%$ 的条件静置 10~16 h。

卡波姆 940 静置溶胀温度对其影响较大,温度较低会导致完全溶胀的时间变长,甚至出现不能完全溶胀导致膏面有小硬块影响膏体外观性状;或者涂布时出现大硬块导致涂布不完全,降低产品得率;本试验中将温度控制在 30°C 以上,保证卡波姆 940 完全溶胀。同时,搅拌时采用真空搅拌机能有效减少膏体所含气泡,但在膏体转移至涂布机及涂布过程中易引进空气,导致膏体静置后有微小的气泡,此为试验制备工艺的不足之处。

综上所述,本试验在小试基础上进行多次放大试验,膏体涂布稳定不断条,涂布时造成的残次率低,静置后膏体柔软,外观良好且无残留,持黏力、初黏力稳定,为活血消肿凝胶贴膏提供了一种切实可行的基质配方和制备工艺,也可为其他散剂的剂型改进提供参考。

参考文献:

- [1] 赖秀花,崔虹,陈秀峰,等. 加味双柏散外敷治疗 PICC 置管后静脉炎的疗效观察[J]. 护理研究,2013,27(25):2769-2770.
- [2] 詹丽娜. 不同浓度加味双柏散缓解骨科术后疼痛的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(24):56-57.
- [3] 肖晔. 加味双柏散配合微波理疗仪治疗女性急慢性盆腔痛疗效观察[J]. 中医临床研究,2013,5(18):64-65.
- [4] 刘赞,田霞,程琳. 加味双柏散配合三级阶梯止痛法对原发性肝癌疼痛的影响[J]. 中医药导报,2016,22(23):45-48.
- [5] 王志祥,石或,冯献斌,等. 加味双柏散治疗恶性肿瘤所致肢体肿胀体会[J]. 实用中医药杂志,2013,29(7):589-590.
- [6] 何健敏,叶小卫. 加味双柏散局部外敷治疗原发性肝癌癌性疼痛的初步临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(7):1316-1318.
- [7] 邓宝贵,全小明,林雪梅. 加味双柏散外敷预防原发性肝癌病人围介入期肝区疼痛的疗效观察[J]. 护理研究,2012,26(7):613-614.
- [8] 李光华. 中药巴布剂的研究现状与展望[J]. 天津药学,2016,28(4):48-50.
- [9] 张影,陈小勇. 浅谈中药巴布剂的研究现状[J]. 中医药信息,2015,32(5):116-118.
- [10] 韩飞,王琳,陈荣明,等. 中药凝胶膏剂的研究进展[J]. 江西中医药,2014,45(5):78-80.
- [11] 孟凡敏,王廷科,贺吉香. 对近年国内中药巴布剂体外透皮吸收研究进展综述[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(2):212-215.
- [12] 韩霜,冯松浩,马旭伟,等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用[J]. 中草药,2018,49(21):5197-5204.
- [13] 胡永慧,余一鸣,韩立云,等. 中药透皮贴剂的临床应用进展[J]. 中草药,2017,48(13):2787-2792.
- [14] 王奕博,杜梓萱,黄特辉,等. 中药凝胶贴膏基质选择及挥发油加入方式研究进展[J]. 中草药,2018,49(11):2715-2721.
- [15] 陈永财,邵炳忠. 如意金黄散巴布剂制备工艺研究[J]. 中国药师,2008,11(12):1434-1436.

(收稿日期:2019-03-17)