

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.012

小儿哮喘巴布剂制备工艺优选*

吴晓明, 钱桂英[△]

(南京中医药大学常熟附属医院, 江苏 苏州 215000)

摘要:目的 优选小儿哮喘巴布剂的制备工艺。方法 以基于模糊数学的综合感官评价法初步确定空白巴布剂基质中各成分的用量;采用初黏力测定法及基于模糊数学的综合感官评价法,通过星点设计-响应面法优化空白巴布剂基质中各成分的用量,以总评归一值为评价指标确定巴布剂的最优制备工艺,并考察小儿哮喘巴布剂基质的加药量。结果 小儿哮喘巴布剂的最优制备工艺为聚丙烯酸钠 NP-700 1.039 g, 甘羟铝 0.036 g, 甘油 6.416 g, 高岭土 1.000 g, 聚维酮 K90 0.400 g, 酒石酸 0.040 g, 乙二胺四乙酸 0.010 g, 蒸馏水 6.055 g, 浸膏粉 0.300 g。结论 优选的小儿哮喘巴布剂的制备工艺操作简便、预测性好,制备的小儿哮喘巴布剂质量稳定、可控,可为工业化生产提供参考。

关键词:小儿哮喘;巴布剂;星点设计-响应面法;初黏力测定法;模糊数学;综合感官评价法;制备工艺

中图分类号:R932;R289.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0047-05

Optimization of Preparation Process of Infantile Asthma Cataplasm

WU Xiaoming, QIAN Guiying

(Changshu Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu, China 215000)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Infantile Asthma Cataplasm. **Methods** The comprehensive sensory evaluation method based on fuzzy mathematics was used to preliminarily determine the dosage of each component in blank cataplasm matrix. The initial adhesion detection and comprehensive sensory evaluation method based on fuzzy mathematics were used to optimize the dosage of each component in blank cataplasm matrix by the central composite design-response surface methodology. The optimal preparation process of Infantile Asthma Cataplasm was determined with the overall desirability (OD) as the evaluation index, and the dosage of drug added into the Infantile Asthma Cataplasm matrix was investigated. **Results** The optimal preparation process of Infantile Asthma Cataplasm was 1.039 g of sodium polyacrylate NP-700, 0.036 g of dihydroxyaluminium aminoacetate, 6.416 g of glycerol, 1.000 g of kaolinite, 0.400 g of povidone K90, 0.040 g of tartaric acid, 0.010 g of ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA), 6.055 g of distilled water and 0.300 g of extract powder. **Conclusion** The optimized preparation process of Infantile Asthma Cataplasm is simple and predictable, which can make it stable and controllable to prepare Infantile Asthma Cataplasm and provide a reference for industrial production of Infantile Asthma Cataplasm.

Key words: infantile asthma; cataplasm; central composite design-response surface methodology; initial adhesion detection; fuzzy mathematics; comprehensive sensory evaluation; preparation process

小儿哮喘膏为我院儿科自制中药制剂,作用于小儿穴位,治疗小儿哮喘、咳嗽效果良好,剂型为传统的糊剂^[1]。但糊剂易弄脏衣物,贴涂不便,且药物作用时间短,需反复用药,降低了用药依从性^[2]。巴布剂是指中药提取物或药物与适宜的亲水性基质和适量比例辅料混匀后,涂布于背衬材料上制成的新型外用透皮贴剂,其载药量大、透气性好、可反复贴敷,目前在国外的应用日趋成熟^[3-5]。我国关于中药巴布剂的研制尚未形成规模,可能原因为巴布剂的基质原料规格单一、质量参差不齐,不同厂家辅料配比和工艺千差万别,且缺乏公认、统一的基质制备工艺^[6-7]。本研究中采用单因素试验和星点设计-响应面法,通过初黏力测定法和基于模糊数学的综合感官评价法^[8-9],优选了小儿哮喘巴布剂的制备工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DHG-9140A型鼓风干燥箱(北京市永光明医疗仪器有限公司);ATY124型分析天平(日本岛津公司,精度为0.1 mg)。

1.2 试剂

聚丙烯酸钠 NP-700(日本昭和电工株式会社,批号为142170A);聚维酮 K90(汕头市西陇化工厂有限公司,批号为20180923);高岭土(广东省地质矿产有限公司,批号为2018031303);甘羟铝(陕西太白山制药有限责任公司,批号为20180602);乙二胺四乙酸(EDTA,石家庄杰克化工有限公司,批号为20181012);甘油(北京化工厂,批号为20180420);酒石酸(郑州瑞恒化工产品有限公司,批号为20180724);聚乙烯膜(德州保美塑业

*基金项目:江苏省药学会——天晴临床药学基金科研项目[Q2018136]。

第一作者:吴晓明,男,硕士,副主任医师,研究方向为中药新剂型与新工艺,(电子信箱)170322486@qq.com。

[△]通信作者:钱桂英,女,硕士,副主任中医师,研究方向为中药新剂型与新工艺,(电子信箱)153011189@qq.com。

有限公司,批号为 20160412);细辛(批号为 20190513),花椒目(批号为 20190206),白芥子(批号为 20190325),制白附子(批号为 20190422),均购于苏州天灵中药饮片有限公司。

2 方法与结果

2.1 单因素试验考察基质用量

参考文献[10],制备空白巴布剂基质,采用基于模糊数学的综合感官评价法,从膏体软硬(涂展性)、黏性(均匀性)、渗布性、膜残留性、皮肤追随性描述基质成型情况,确定聚丙烯酸钠 NP-700、甘油、甘羟铝、高岭土、聚维酮 K90、酒石酸的最佳用量。结果见表 1。

表 1 不同基质用量考察结果

Tab. 1 Investigation results of dosages of different matrixes		
基质	用量(g)	综合感官评价
聚丙烯酸钠 NP-700	0.800	膏体较软,膜残留少,皮肤追随性差
	1.000	膏体黏性适中,膜残留少,皮肤追随性较好
	1.200	膏体黏性大,渗布,膜残留少,皮肤追随性好
甘油	4.000	膏体较硬,难涂布,膜残留少,皮肤追随性差
	6.000	膏体软硬适中,易涂布,膜残留少,皮肤追随性好
	8.000	膏体较软,黏性大,渗布,易涂布,膜残留少,皮肤追随性好
甘羟铝	0.040	膏体黏性大,膜残留少,皮肤追随性好
	0.050	膏体较黏,膜残留少,皮肤追随性好
	0.060	膏体较硬,膜残留少,皮肤追随性好
高岭土	0.700	膏体黏性较大,易涂布
	1.000	膏体黏性适中
	1.500	膏体较硬
聚维酮 K90	0.200	膏体软,黏性较低,膜无残留,皮肤追随性一般
	0.400	膏体软硬适中,黏性适中,膜残留少,皮肤追随性较好
	0.600	膏体较硬,较黏,膜残留少,皮肤追随性好
酒石酸	0.026	膏体较硬,膜无残留,皮肤追随性好
	0.040	膏体黏性适中,膜残留少,皮肤追随性好
	0.053	膏体较软,较黏,膜残留少,皮肤追随性好

由表 1 可知,1)随着骨架材料聚丙烯酸钠 NP-700 用量的增加,膏体黏性增加,且到一定程度会渗布。用量为 1.000 g 最合适,且其用量的改变对基质形态影响较明显。2)随着保湿剂甘油用量的增加,膏体变软,黏性增加。用量过多,出现渗布现象;用量过少,膏体过硬。用量为 6.000 g 最合适,且其用量对基质形态影响较大。3)随着交联剂甘羟铝用量的增加,内聚力增强,膏体变硬;用量过少,黏性较大。用量为 0.050 g 最合适,且其用量稍微改变即可影响基质形态。4)随着填充剂高岭土用量的增加,膏体黏性减小,硬度增加;用量过少,膏体黏性过大。用量为 1.000 g 最合适。5)随着黏合剂聚维酮 K90 用量的增加,膏体硬度和黏性均增加。用量为 0.400 g 最合适。6)随着 pH 调节剂酒石酸用量的增加,铝离子浓度升高,交联速度加快。膏体的黏性增加,硬度降低,用量为 0.040 g 最合适。

2.2 星点设计-响应面法优化制备工艺

2.2.1 因素与水平

根据单因素试验结果,并参考文献[11],确定基质处方及对巴布剂基质质量影响较大的因素;采用星点设计-响应面法优化甘油(因素 A,g)、甘羟铝(因素 B,g)、聚丙烯酸钠 NP-700(因素 C,g)的用量。因素及水平见表 2。

表 2 因素与水平(g)
Tab. 2 Factors and levels (g)

水平	因素 A	因素 B	因素 C
-1.732	0.50	0.025	3.00
-1	0.71	0.036	4.27
0	1.00	0.050	6.00
+1	1.29	0.064	7.73
+1.732	1.50	0.075	9.00

2.2.2 评价指标选择与测定

测定方法:初黏力测定法和基于模糊数学的综合感官评价法均参考 2015 年版《中国药典(四部)》标准,且二者总分均为 50 分。

星点试验设计与结果:采用 Hassan 法将综合感官评分和初黏力测定评分结果均标准化为 0~1 之间的归一值 $d_{\max}$ (分别为 d_1 和 d_2), $d_{\max} = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$, 计算几何平均数,得到总评归一值 (OD), $OD = (d_1 d_2 \cdots d_k)^{1/k}$, 其中 k 为指标数。以 OD 为评价指标优选空白巴布剂基质处方,OD 越大表明膏体性能越好。结果见表 3。

数据处理:采用 Design Expert 10.0.4 软件进行统计学分析,以 OD 为响应值,对因素进行多元线性、非线性回归分析。

结果分析:多元线性回归方程为 $OD = 0.75821 - 0.10632A - 0.15627B + 0.16369C$ ($R^2 = 0.5338$, $F = 6.11$, $P = 0.0057$, 失拟项 $P < 0.0001$);非线性二次项回归方程为 $OD = 0.86979 - 0.10632A - 0.15627B + 0.16369C - 0.10161AB + 0.092038BC - 0.15941C^2$ ($R^2 = 0.8765$, $F = 15.38$, $P < 0.0001$, 失拟项 $P < 0.0001$);非线性三次项回归方程为 $OD = 0.92693 - 0.071534A - 0.085852B + 0.23937C - 0.10161AB + 0.066463AC + 0.092038BC - 0.040869A^2 - 0.032602B^2 - 0.16757C^2 - 0.015438ABC - 0.12324A^2B - 0.13243A^2C - 0.060879AB^2$ ($R^2 = 0.9988$, $F = 381.57$, $P < 0.0001$, 失拟项 $P = 0.0794$)。多元线性回归方程和非线性二次项回归方程的失拟项 P 值均低于 0.0001,提示拟合度均较差,不能代替真实点进行分析;非线性三次项回归方程的失拟项 P 值超过 0.05,提示该方程与实际拟合较好,可代替真实点作为预测模型。非线性三次项回归方程方差分析结果见表 4,在此模型下,各因素与 OD 的响应面图见图 1。

表3 星点试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of central composite design experiment

序号	因素			基于模糊数学的综合感官评价							初黏力		总评归一值	
	A	B	C	均匀性(分)	涂展性(分)	渗布性(分)	膜残留性(分)	皮肤追随性(分)	总分(分)	归一值	球号	评分(分)		归一值
1	-1	-1	-1	10	10	10	10	10	50	1.000 0	31	50	1.000 0	1.000 0
2	1	-1	-1	6	6	10	10	10	42	0.750 0	23	40	0.800 0	0.774 6
3	-1	1	-1	8	8	10	10	8	44	0.812 5	15	20	0.400 0	0.570 1
4	1	1	-1	0	2	10	10	2	24	0.187 5	<5*	0	0	0
5	-1	-1	1	10	10	6	6	10	42	0.750 0	41	50	1.000 0	0.866 0
6	1	-1	1	10	10	8	10	10	48	0.937 5	40	50	1.000 0	0.968 2
7	-1	1	1	8	8	10	6	10	42	0.750 0	34	50	1.000 0	0.866 0
8	1	1	1	0	0	10	8	8	26	0.250 0	30	50	1.000 0	0.500 0
9	-1.732	0	0	10	10	10	8	10	48	0.937 5	25	45	0.900 0	0.918 6
10	1.732	0	0	10	8	10	8	6	42	0.750 0	19	30	0.600 0	0.670 8
11	0	-1.732	0	8	10	10	10	10	48	0.937 5	37	50	1.000 0	0.968 2
12	0	1.732	0	8	8	10	8	8	42	0.750 0	18	30	0.600 0	0.670 8
13	0	0	-1.732	0	0	10	8	0	18	0	20	35	0.700 0	0
14	0	0	1.732	8	10	10	6	6	40	0.687 5	37	50	1.000 0	0.829 2
15	0	0	0	10	8	8	10	10	46	0.875 0	26	50	1.000 0	0.935 4
16	0	0	0	10	8	8	10	10	46	0.875 0	28	50	1.000 0	0.935 4
17	0	0	0	10	8	8	10	10	46	0.875 0	27	50	1.000 0	0.935 4
18	0	0	0	10	10	8	8	10	46	0.875 0	29	50	1.000 0	0.935 4
19	0	0	0	8	10	8	8	10	44	0.812 5	37	50	1.000 0	0.901 4
20	0	0	0	10	10	10	8	10	48	0.937 5	24	45	0.900 0	0.918 6

注:*指球号 < 5 时,小球停止可能由膏体表面的粗糙性引起。

Note:* indicates that when the number of ball is less than five,the ball may stop due to the roughness of the surface.

表4 非线性三次项回归方程方差分析结果

Tab. 4 Results of the ANOVA of nonlinear cubic regression equation

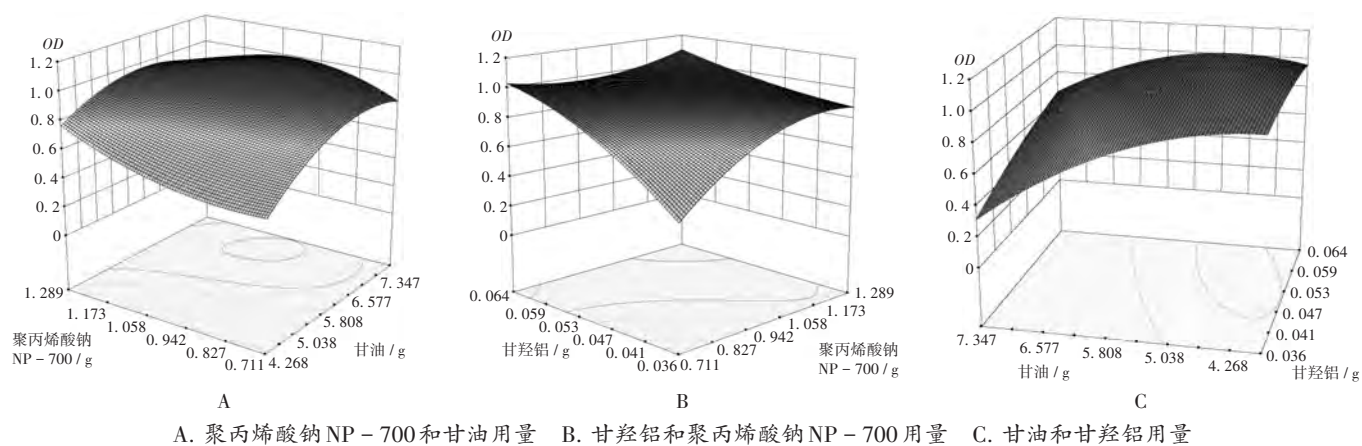
来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值	来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	1.640	13	0.130	381.57	<0.000 1	A ² C	0.060	1	0.060	182.11	<0.000 1
A	0.031	1	0.031	92.99	<0.000 1	AB ²	0.013	1	0.013	38.48	0.000 8
B	0.044	1	0.044	133.94	<0.000 1	AC ²	0.000	0			
C	0.340	1	0.340	1 041.20	<0.000 1	B ² C	0.000	0			
AB	0.083	1	0.083	250.17	<0.000 1	BC ²	0.000	0			
AC	0.035	1	0.035	107.03	<0.000 1	A ³	0.000	0			
BC	0.068	1	0.068	205.24	<0.000 1	B ³	0.000	0			
A ²	0.026	1	0.026	79.67	0.000 1	C ³	0.000	0			
B ²	0.017	1	0.017	50.70	0.000 4	残差	1.981×10 ⁻³	6	3.302×10 ⁻⁴		
C ²	0.440	1	0.440	1 339.41	<0.000 1	失拟项	9.730×10 ⁻⁴	1	9.730×10 ⁻⁴	4.83	0.079 4
ABC	1.907×10 ⁻³	1	1.907×10 ⁻³	5.77	0.053 1	误差	1.008×10 ⁻³	5	2.016×10 ⁻⁴		
A ² B	0.052	1	0.052	157.70	<0.000 1	总高度	1.640	19			

2.2.3 最佳工艺确定

根据非线性三次项回归方程模型和响应面图可知,最佳空白巴布剂基质配方为聚丙烯酸钠 NP-700 1.039 g,甘羟铝 0.036 g,甘油 6.416 g,高岭土 1.000 g,聚维酮 K90 0.400 g,酒石酸 0.040 g。根据前期预试验结果并参考文献[12-13],确定 EDTA 用量为 0.010 g,蒸馏水用量为 6.055 g。

2.2.4 验证试验

按优选制备工艺重复 3 次试验,计算其 OD,并取平均值,比较预测值和真实值的差异。结果 OD 的预测值为 1.000 0,真实值的平均值为 0.957 3,相对误差为 4.27%。提示建立的模型预测性较好,可用于小儿哮喘巴布剂的制备。



A. 聚丙烯酸钠 NP-700 和甘油用量 B. 甘羟铝和聚丙烯酸钠 NP-700 用量 C. 甘油和甘羟铝用量
A. Dosages of sodium polyacrylate NP-700 and glycerol B. Dosages of dihydroxyaluminium aminoacetate and sodium polyacrylate NP-700
C. Dosages of glycerol and dihydroxyaluminium aminoacetate

图 1 各因素与总评归一值的响应面图

表 5 小儿哮喘巴布剂综合评价

Tab. 5 Comprehensive evaluation of Infantile Asthma Catapasm

浸膏粉 (g)	基于模糊数学的综合感官评价						初黏力		总评归一值	
	均匀性(分)	涂展性(分)	渗布性(分)	膜残留性(分)	皮肤追随性(分)	总分(分)	归一值	评分(分)	归一值	归一值
0.100	6	6	10	10	10	42	0.857 1	45	0	0
0.200	6	8	8	10	10	42	0.857 1	50	1.000 0	0.925 7
0.300	8	8	8	10	10	44	1.000 0	50	1.000 0	1.000 0
0.400	8	6	6	8	8	36	0.428 6	50	1.000 0	0.654 7
0.500	6	6	4	6	8	30	0	50	1.000 0	0

2.3 小儿哮喘巴布剂制备

小儿哮喘方中间体制备:小儿哮喘方为复方制剂,中间体的制备利于后续制剂的成型工艺和产品质量。制备流程:1)用粉碎机将白芥子、细辛、制白附子、花椒目粉碎成粗粉,生姜切小片。2)取生姜 150 g、花椒目 15 g,加 10 倍量水,浸泡 0.5 h,采用轻油提取器提取挥发油,提取时间为 5.0 h,挥发油另器保存,药渣和水提液分开保留。3)取细辛 9 g,加 8 倍量水,浸泡 0.5 h,采用重油提取器提取挥发油,提取时间为 6.0 h,挥发油另器保存,药渣和水提液分开保留。4)合并 2 次水提液,采用旋转蒸发仪减压浓缩至药材-提取液(1:1.5, m/V),加 95% 乙醇进行醇沉,使醇沉体积分数为 60%,冰箱冷藏静置 48 h。抽滤,滤液回收乙醇,浓缩至药材-提取液(1:1, m/V),即得浓缩液。5)收集 2)和 3)项下挥发油提取后的药渣,加芥子 45 g,白附子 15 g,加 10 倍量 70% 乙醇,回流提取 3 次,每次提取 60 min,合并提取液,回收乙醇,浓缩至药材:提(1:1, m/V),即得浓缩液。6)合并 4)和 5)的浓缩液,真空干燥,得浸膏粉 11.423 g。

空白巴布剂基质的加药量考察:按最佳空白巴布剂基质配方,取聚丙烯酸钠 NP-700 1.039 g,甘羟铝 0.036 g,甘油 6.416 g,高岭土 1.000 g,聚维酮 K90 0.400 g,酒石酸 0.040 g,EDTA 0.010 g,蒸馏水 6.055 g,

分别加入浸膏粉 0.100, 0.200, 0.300, 0.400, 0.500 g,按空白巴布剂基质制备方法制备小儿哮喘巴布剂,进行初黏力测定和基于模糊数学的综合感官评分,测定结果均标准化为 0~1 之间的归一值,并计算 OD。由表 5 可知,当浸膏粉为 0.300 g 时,膏体性能最优。故确定小儿哮喘巴布剂最优制备工艺为聚丙烯酸钠 NP-700 1.039 g,甘羟铝 0.036 g,甘油 6.416 g,高岭土 1.000 g,聚维酮 K90 0.400 g,酒石酸 0.040 g,EDTA 0.010 g,蒸馏水 6.055 g,浸膏粉 0.300 g。

3 讨论

巴布剂载药量大,适合多组分、大剂量用药;可使皮肤角质层软化,利于药物经皮吸收;使用舒适;可反复贴敷;不污染衣物,无残留^[14]。巴布剂有助于溶剂、酊剂、软膏剂等传统剂型的改进,同时通过新型制剂技术,可研发新的巴布剂,促进我国中药外用制剂的二次开发。目前,国内中药的提取制备工艺多采用正交设计或均匀设计进行优化^[15-19],星点设计-响应面法运用较少。该方法采用多因素、多水平的试验设计,在二水平析因设计的基础上加上极点值和中心点,以及一定数量的中心点重复试验,故能较好地避免回归系数偏差,使回归操作更可靠、精确度更高^[10,20-21]。优选的小儿哮喘巴布剂制备工艺操作简便、预测性好,制备的小儿哮喘巴布剂质