

中图分类号:R943 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)10-0055-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.011



## 骨伤跌打康复凝胶贴膏剂处方优选\*

陈继英,莫楚铭,吴 谋<sup>△</sup>,蓬展鹏,刘淑芳

(广东省东莞市中医院·东莞市中药制剂重点实验室,广东 东莞 523000)

**摘要:**目的 优选骨伤跌打康复凝胶贴膏剂处方。方法 以制剂的初黏力、持黏力、综合感官评分的归一化值为评价指标,以聚丙烯酸钠、甘羟铝、聚维酮 K90、酒石酸、甘油、中药粉用量为影响因素,采用 Plackett - Burman 试验和星点设计 - 响应面法优选制剂处方,并验证。结果 该凝胶贴膏剂制备工艺的关键因素为聚丙烯酸钠、甘羟铝、聚维酮 K90 的用量,最优处方配比为聚丙烯酸钠 5.5 g、聚维酮 K90 2.9 g、甘羟铝 0.2 g。制得 3 批制剂的平均归一化值为 0.804 4,与理论值(0.817)接近(RSD 为 1.90%)。结论 优化处方后的制剂外观均匀,黏性良好,符合凝胶贴膏剂的质量要求。

**关键词:**骨伤跌打康复凝胶贴膏剂;处方优选;Plackett - Burman 试验;星点设计 - 响应面法

### Optimization of Preparation of Gushang Dieda Kangfu Gel Plaster

CHEN Jiying, MO Chuming, WU Mou, PENG Zhanpeng, LIU Shufang

(Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine · Dongguan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparations, Dongguan, Guangdong, China 523000)

**Abstract: Objective** To optimize the prescription of Gushang Dieda Kangfu Gel Plaster. **Methods** The prescription of the gel plaster was optimized by the Plackett - Burman test and the central composite design - response surface methodology (CCD - RSM), with the overall desirability (OD) value of initial viscosity, viscosity retention and comprehensive sensory score of the gel plaster as the evaluation indicator, and with the dosages of sodium polyacrylate, aluminium glycinate, povidone K90, tartaric acid, glycerol and traditional Chinese medicine powder as the influencing factors. Then the verification test was conducted. **Results** The key factor in the preparation process of the gel plaster was the dosages of sodium polyacrylate, aluminum glycinate and povidone K90. The optimal formula was as follows: sodium polyacrylate was 5.5 g, povidone K90 was 2.9 g, and aluminum glycinate was 0.2 g. The average OD value of the three batches of gel plaster was 0.804 4, which was close to the theoretical value (0.817), with an RSD of 1.90%. **Conclusion** The Gushang Dieda Kangfu Gel Plaster prepared by the optimal prescription has uniform appearance and good viscosity, which meet the quality requirements of gel plaster.

**Key words:** Gushang Dieda Kangfu Gel Plaster; prescription optimization; Plackett - Burman test; central composite design - response surface methodology

骨伤跌打康复凝胶贴膏剂(以下简称骨伤跌打贴膏剂)是根据我院名老中医献方骨伤跌打软膏进行剂型改良得到的新产品,处方由牛膝、大黄、当归尾、络石藤、骨碎补等 27 味中药组成,具有活血散瘀、消肿止痛

功效,可用于跌打损伤、筋骨损伤、积瘀肿痛等证的治疗。原软膏剂临床疗效良好,但剂型较油腻,易致敏,故需进行剂型改良。经过大量的预试验,选定了水凝胶贴膏剂,并进行制剂制备工艺研究。水凝胶贴膏剂工艺成

\*基金项目:广东省东莞市社会发展科技项目[20211800904392]。

第一作者:陈继英,女,硕士研究生,主任中药师,研究方向为医院中药制剂研发,(电子信箱)1417478287@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:吴谋,男,主任药师,研究方向为药学及制剂研发,(电子信箱)1187710431@qq.com。

[18] 程聪梅,毛菊华,余 乐. HPLC 法同时测定桑叶药材及其炮制品中绿原酸、芦丁和异槲皮苷的含量[J]. 中国药房, 2016,27(21):2990-2992.  
[19] 史 锐,刘苗苗,丛龙娇,等. 基于 HPLC 指纹图谱评价同属不同种桑叶的药材质量[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7):207-212.  
[20] 武雪芬.  $\beta$ -环糊精对绿原酸的稳定作用研究[J]. 中药材, 2003,26(4):279-280.  
[21] 王星敏,王 露,李 鑫,等. 水热法提取桑叶中异槲皮苷工艺参数优化[J]. 农业工程学报, 2019,35(9):308-314.

[22] 郭晨思. 水热法提取青冈叶中芦丁及其纯化研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.  
[23] 吴劲轩,殷 浩,夏文银,等. 不同加工工艺和反复冻融对桑叶茶活性成分含量的影响[J]. 食品科技, 2021,46(4):57-63.  
[24] BAI H, JIANG W, YAN RN, et al. Comparing the effects of three processing methods on the efficacy of mulberry leaf tea: Analysis of bioactive compounds, bioavailability and bioactivity[J]. Food Chemistry, 2023,405(Pt B):134900.

(收稿日期:2023-09-19;修回日期:2023-12-01)

败的关键因素是基质的处方配比,基于此,本试验中以 Plackett - Burman 试验<sup>[1-9]</sup>和星点设计 - 响应面法<sup>[10-15]</sup>探索制剂的处方配比。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

ST - 201A 型初黏性测试仪, ST - D204A - 5 型持黏力测试仪(东莞市思泰仪器有限公司); JJ223BC 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂,精度为 1 mg); ST - 1 型滚刀式水凝胶涂布机(温州市皓丰机械有限公司)。

### 1.2 试剂

甘羟铝(陕西太白山制药有限公司,批号为 20210301); 聚丙烯酸钠(NP700,日本昭和电工株式会社,批号为 143070A); 聚维酮 K90(PVPK90,西安晋湘药用辅料有限公司,批号为 G2004180005); 甘油(浙江遂昌惠康药业有限公司,批号为 20221002); 酒石酸、丙二醇(湖南尔康制药股份有限公司,批号分别为 20210501, 20230201); 氮酮(湖北科捷制药有限公司,批号为 221101); 薄荷脑(黄山天目薄荷药业有限公司,批号为 221118)。

## 2 方法与结果

### 2.1 骨伤跌打贴膏剂的制备

称取处方量的 NP700、甘羟铝、中药粉、氮酮、薄荷脑、丙二醇,均匀分散于甘油中,作为 A 相; 称取处方量的 PVPK90、酒石酸,加入适量水溶解,放置使其充分溶胀,作为 B 相。将 A 相加入 B 相,真空搅拌,均匀涂于背衬层为聚乙烯薄膜的无纺布上,室温放置,得骨伤跌打贴膏剂。

### 2.2 评价指标<sup>[16-22]</sup>

#### 2.2.1 初黏力

采用滚球斜坡停止法测定。观察和记录样品黏性面能粘住的最大钢球号。

#### 2.2.2 持黏力

采用持黏力测试仪测定。将样品纵向粘贴于试验钢板的中部,使用固定质量的滚锤子匀速来回碾压 3 次,挂在试验架上,使用规定质量的砝码垂直挂于试验板上,记录样品完全脱落的时间。

#### 2.2.3 综合感官评分

外观评价:外观均匀度、膏体软硬度等,分为好、较好、一般、较差、差 5 个等级,分别计 10 分、8 分、6 分、4 分、2 分。

残留性:样品贴敷于皮肤上,揭开后观察膏体的残留程度,分为无、较少、一般、较多、多 5 个等级,分别计 10 分、8 分、6 分、4 分、2 分。

皮肤追随性:将样品紧紧敷在手臂上,用力甩 10 次,

观察膏体是否脱落,脱落计 0 分,不脱落计 10 分。

## 2.3 Plackett - Burman 试验

### 2.3.1 因素与水平

以 NP700(因素 A)、甘羟铝(因素 B)、PVPK90(因素 C)、酒石酸(因素 D)、甘油(因素 E)、中药粉(因素 F)用量为影响因素,各因素取 2 个水平。因素与水平见表 1。

表 1 Plackett - Burman 试验因素与水平(g)

水平	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	因素 E	因素 F
- 1	6	0.1	1	0.1	40	10
+ 1	14	0.8	5	0.8	80	40

### 2.3.2 试验设计与方差分析

采用 DEXIGN - Expert 13 软件生成 Plackett - Burman 设计表进行试验,6 个因素共 12 个试验,采用 Hassan 法对初黏力、持黏力及综合感官评分(权重系数分别为 0.4, 0.4, 0.2)计算归一化值(OD 值)。详见表 2。方差分析结果见表 3。该模型回归结果显示, NP700、甘羟铝、PVPK90 具有显著性( $P < 0.05$ ),对骨伤跌打贴膏剂制备工艺及性能产生影响的大小依次为甘羟铝 > PVPK90 > NP700 > 甘油 > 酒石酸 > 中药粉。以 NP700 为骨架材料,甘羟铝为交联剂, PVPK90 为增稠剂,酒石酸为交联调节剂,甘油为保湿剂,氮酮、薄荷脑、丙二醇为促皮渗透剂,固定其他基质的用量不变,确定甘羟铝、NP700、PVPK90 为主要影响因素进行下一步的星点设计 - 响应面试验分析。

## 2.4 星点设计 - 响应面法

### 2.4.1 因素与水平

根据 Plackett - Burman 试验结果,确定骨伤跌打贴

表 2 Plackett - Burman 试验设计与结果

序号	因素(g)						指标			
	A	B	C	D	E	F	初黏力 球号	持黏力 (s)	综合感官 评分(分)	OD 值
1	6	0.8	5	0.8	40	10	5	1	18	0.25
2	14	0.1	5	0.8	80	10	8	15	24	0.71
3	14	0.1	5	0.8	40	40	10	16	14	0.70
4	6	0.8	5	0.1	80	10	8	6	26	0.50
5	14	0.8	1	0.8	40	10	5	0	16	0.21
6	6	0.1	5	0.1	40	40	10	4	16	0.41
7	6	0.1	1	0.8	80	40	15	0	6	0.34
8	14	0.1	1	0.1	80	10	20	3	24	0.65
9	6	0.1	1	0.1	40	10	19	0	14	0.48
10	6	0.8	1	0.8	80	40	5	1	18	0.25
11	14	0.8	1	0.1	40	40	5	5	12	0.31
12	14	0.8	5	0.1	80	40	5	15	28	0.68

表3 Plackett – Burman 试验方差分析结果

Tab. 3 Results of the analysis of variance for Plackett – Burman test

方差来源	离差平方和	自由度	F值	P值
模型	0.339 5	1	6.27	0.031 1
A	0.085 5	1	9.48	0.027 5
B	0.098 5	1	10.92	0.021 4
C	0.082 9	1	9.19	0.029 0
D	0.025 3	1	2.81	0.154 6
E	0.046 5	1	5.16	0.072 3
F	0.000 8	1	0.092 2	0.773 6
残差	0.045 1	5		
总离差	0.384 6	11		

表4 星点设计 – 响应面法因素与水平(g)

Tab. 4 Factors and their levels of the CCD – RSM (g)

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
A	3.0	3.8	5.0	6.2	7.0
B	0.1	0.2	0.3	0.5	0.6
C	0.5	1.0	1.8	2.5	3.0

膏剂制备工艺的关键因素为NP700(因素A)、甘羟铝(因素B)、PVPK90(因素C),并根据预试验结果,确定各因素的水平范围值。详见表4。

#### 2.4.2 试验设计与方差分析

试验设计与结果:以初黏力、持黏力、综合感官评分(权重系数分别为0.4,0.4,0.2)计算OD值,以OD值为评价指标进行星点设计 – 响应面优化试验,试验设计与结果见表5。

回归模型建立及方差分析:以OD值为参考,对NP700、甘羟铝、PVPK90 3个因素进行多元回归拟合,得到二次项方程为 $OD = 0.3980 + 0.0449A - 0.0785B + 0.1132C - 0.0162AB + 0.0262AC + 0.0062BC + 0.0186A^2 - 0.0079B^2 + 0.0610C^2$ 。对二次项方程的各项进行方差分析(见表6),该模型的显著性良好( $P = 0.0008 < 0.01$ ),表明该二次项方程极显著,失拟值不显著( $P = 0.0608 > 0.05$ ),表明该方程拟合性较好。

响应面分析:以NP700、甘羟铝、PVPK90的用量为自变量,以OD值为响应值,采用Dexign – Expert 13软件绘制响应面图(见图1)。按OD值预测得到骨伤跌打贴膏剂的最优处方为NP700 5.5 g,甘羟铝 0.2 g, PVPK90 2.9 g,预测值为0.817。

#### 2.5 验证试验

按得出的最优基质处方,制备3批骨伤跌打贴膏剂,测定初黏力、持黏力及综合感官评分,计算OD值。结果3批试验样品的平均OD值为0.8044,与模型预测值接近(RSD为1.90%)。证明该数学模型可靠,能预测

表5 星点设计 – 响应面法设计与结果

Tab. 5 Design and results of the CCD – RSM

序号	因素(g)			指标			
	A	B	C	初黏力 (球号)	持黏力 (s)	综合感官 评分(分)	OD值
1	6.2	0.2	2.5	10	16	28	0.77
2	3.0	0.3	1.8	10	1	26	0.45
3	6.2	0.5	1.0	5	1	18	0.27
4	5.0	0.6	1.8	5	2	16	0.28
5	3.8	0.5	2.5	6	3	26	0.37
6	5.0	0.3	1.8	7	4	26	0.41
7	3.8	0.5	1.0	5	1	14	0.24
8	6.2	0.5	2.5	7	30	16	0.61
9	5.0	0.3	1.8	11	6	26	0.38
10	3.8	0.2	1.0	5	2	22	0.36
11	3.8	0.2	2.5	5	5	30	0.55
12	5.0	0.3	1.8	5	1	18	0.27
13	5.0	0.3	1.8	5	4	26	0.35
14	5.0	0.3	1.8	5	6	26	0.39
15	5.0	0.3	1.8	5	3	26	0.34
16	6.2	0.2	1.0	7	6	28	0.45
17	5.0	0.1	1.8	15	8	14	0.59
18	7.0	0.3	1.8	7	4	26	0.41
19	5.0	0.3	0.5	7	1	24	0.36
20	5.0	0.3	3.0	7	30	26	0.76

表6 二次回归方差分析结果

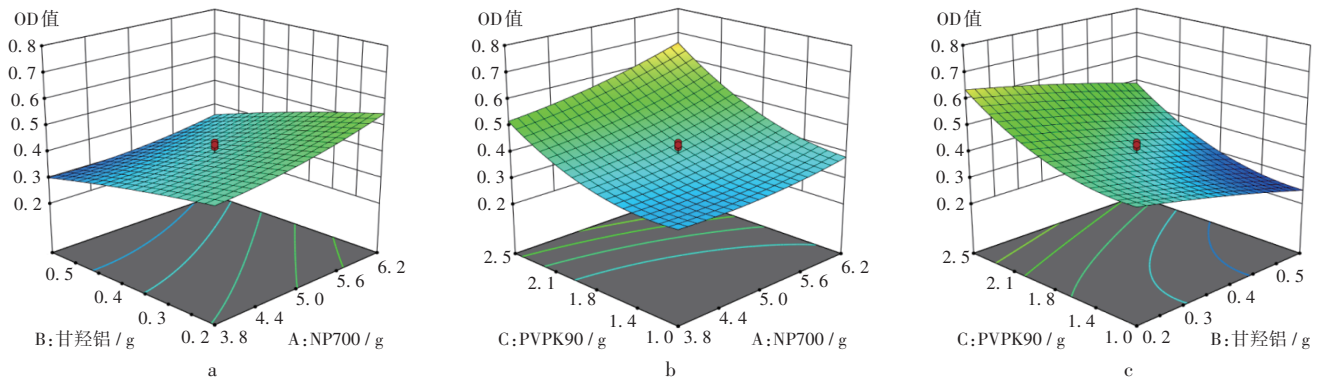
Tab. 6 Results of the analysis of variance in quadratic regression

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.354 0	9	0.039 3	9.46	0.000 8
A	0.027 5	1	0.027 5	6.62	0.027 7
B	0.084 3	1	0.084 3	20.27	0.001 1
C	0.175 0	1	0.175 0	42.09	<0.000 1
AB	0.002 1	1	0.002 1	0.508 2	0.492 2
AC	0.005 5	1	0.005 5	1.33	0.276 3
BC	0.000 3	1	0.000 3	0.075 2	0.789 5
A <sup>2</sup>	0.005 0	1	0.005 0	1.20	0.298 9
B <sup>2</sup>	0.000 9	1	0.000 9	0.216 6	0.651 6
C <sup>2</sup>	0.053 7	1	0.053 7	12.92	0.004 9
残差	0.041 6	10	0.004 2		
失拟项	0.034 1	5	0.006 8	4.56	0.060 8
误差	0.007 5	5	0.001 5		
总离差	0.395 6	19			

出最佳处方工艺。

### 3 讨论

本研究结果显示,骨伤跌打贴膏剂的基质配比、基质种类对制剂成型率有较大影响,因此首先采用Plackett – Burman 试验,从较多的基质因素中快速筛选出有



a. NP700与甘羟铝 b. NP700与PVPK90 c. 甘羟铝与PVPK90

图1 各因素相互作用OD值影响的响应面图

a. NP700 and aluminum glycinate b. NP700 and PVPK90 c. aluminum glycinate and PVPK90

Fig. 1 Response surface diagrams of the effects of interaction of various factors on the OD value

显著影响的因素,得到NP700、甘羟铝、PVPK90。再运用星点设计-响应面法对上述3个关键因素进行处方优化,采用Hassan法计算3个指标的OD值,该试验可通过数学模型的处理分析,得出各影响因素间的相互关系,从而全面体现骨伤跌打贴膏剂的性能。通过星点设计-响应面法对基质处方进行优化,以NP700为骨架材料,甘羟铝为交联剂,酒石酸为交联调节剂,PVPK90为增稠剂,甘油为保湿剂。结果显示,NP700、甘羟铝、PVPK90对凝胶贴膏剂的性能有明显影响。

本研究中根据2020年版《中国药典(四部)》中关于凝胶贴膏剂的相关评价指标,筛选出骨伤跌打贴膏剂的最优基质处方为NP700 5.5 g,甘羟铝0.2 g,PVPK90 2.9 g。结果显示,根据优化的处方制备的骨伤跌打贴膏剂的综合性能较好,成品外观平整均匀,黏性良好,且制备工艺稳定。该研究可为制剂的工业化生产提供一定参考。

### 参考文献

[1] SHUANG S, HU J, ZHENG ZY, et al. Development and assessment of acyclovir gel plaster containing sponge spicules[J]. J Pharm Sci, 2023, 112(11): 2879 - 2890.  
[2] 黄慧敏,陈惠娟,钟玉环,等. 川芎嗪-延胡索乙素凝胶贴膏的制备及评价[J]. 药学研究, 2023, 42(6): 371 - 376.  
[3] 宋煜,黄玉珠,余宇燕,等. 岩痛凝胶贴膏基质处方的优化[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1699 - 1703.  
[4] 魏嘉宝. 新型艾叶热灸贴膏的工艺制备及质量控制的初步研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2020.  
[5] 张莹莹. 少腹逐瘀凝胶贴膏的药学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.  
[6] 孟鸽飞,柴蓉蓉,丁佳宁,等. 中药凝胶贴膏基质处方的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(6): 484 - 487.  
[7] 张莹莹,刘伟,周文杰,等. 少腹逐瘀凝胶贴膏剂基质处方优化及体外透皮特性研究[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4284 - 4292.  
[8] 夏珍珍. 温热消水凝胶贴膏的制备及评价[D]. 北京: 北京

中医药大学, 2018.

[9] 夏珍珍,陈桤,李冰韶,等. 复方车前凝胶贴膏的制备及初步评价[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 149 - 154.  
[10] 曹思玮,叶浩婷,林秋晓,等. 星点设计-效应面法优化丁芪止痛凝胶膏剂基质处方研究[J]. 中药材, 2022, 45(9): 2206 - 2209.  
[11] 刘坤,缪子敬,周学海,等. 星点设计-效应面法优化利托那韦片处方[J]. 天津药学, 2023, 35(1): 36 - 39.  
[12] 覃新华,戴薇萍,胡传义. 星点设计-效应面法优选复方益肾利石颗粒的成型工艺[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(3): 222 - 228.  
[13] 黄娟,钟志容,张庆莲,等. 星点设计-效应面法优化五味黄连洗液的水提工艺研究[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5): 403 - 406.  
[14] 曹娟,侯雪芹,王福刚. 星点设计-效应面法优化栀子苷脂质体制备工艺[J]. 医药导报, 2021, 40(6): 797 - 801.  
[15] 关亮俊,高荣凯,任海东,等. Plackett - Burman 与 Box - Behnken 试验设计优化苦豆子中氧化苦参碱提取工艺[J]. 中国药师, 2018, 21(9): 1509 - 1513.  
[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 22.  
[17] 周泽琴,蔡延渠,孙丽. 祛瘀散寒方提取物结合自热型贴剂的辅料筛选[J]. 山西中医, 2022, 38(11): 59 - 61.  
[18] 刘会芳,王振,张学顺. 基于均匀设计法优化活血止痛凝胶膏剂处方工艺研究[J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45(3): 43 - 48.  
[19] 张志锋,李丽,王君军,等. 雪猪油巴布膏的制备工艺优选及质量评价[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2022, 48(4): 393 - 399.  
[20] 吴晓明,钱桂英. 小儿哮喘巴布剂制备工艺优选[J]. 中国药业, 2022, 31(11): 47 - 51.  
[21] 梅佳华,王涛,查丽春,等. D - 最优混料设计制备复方蜘蛛香凝胶贴膏及初步药效学考察[J]. 中草药, 2022, 53(11): 3329 - 3337.  
[22] 张倩,闫娜娜,高欣怡,等. 盐酸托烷司琼醇质体凝胶贴膏的制备与体外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(4): 530 - 538.

(收稿日期: 2023 - 07 - 26; 修回日期: 2023 - 12 - 09)