

双藤痹痛凝胶膏成型工艺研究[△]

严国鸿^{1*}, 林雄¹, 李煌², 褚克丹², 徐伟², 夏裕发², 吕凤芹²(1.福建中医药大学附属人民医院, 福州 350004; 2.福建中医药大学药学院, 福州 350122)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1383-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.27

摘要 目的: 优选双藤痹痛凝胶膏成型工艺条件。方法: 以影响凝胶膏膏体成型工艺的炼和速度、干膏粉用量、炼和时间及干燥时间为因素, 以初黏力、剥离强度、综合感观(凝胶膏膏体的均匀性、柔软性、涂展性、膜残留性、对皮肤的追随性)为指标进行加权综合评分, 以 $L_9(3^4)$ 正交表优选成型工艺条件并进行验证试验。结果: 凝胶膏膏体成型工艺最优条件为炼和速度500 r/min, 干膏粉用量3.0 g, 炼和时间15 min, 干燥时间3 h。验证试验结果表明, 按优选结果所制备的凝胶膏综合评分均值为90.06(RSD=0.98%, $n=3$)。结论: 按最优条件制备的凝胶膏黏贴性能良好, 各项指标均符合凝胶膏质量要求。

关键词 双藤痹痛凝胶膏; 正交设计; 成型工艺

Study on the Forming Process of Shuangteng Bitong Gel Cream

YAN Guo-hong¹, LIN Xiong¹, LI Huang², CHU Ke-dan², XU Wei², XIA Yu-fa², LYU Feng-qin²(1. People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China; 2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the forming process of Shuangteng bitong gel cream. METHODS: With the factors of stirring speed, the dosage of dry extract powder, mixing time and drying time related to the gel cream forming process, the indexes of initial adhesive force, peel strength, comprehensive sensory (homogeneity, softness, spreadability, layer residue and tacking strength on skin) were composed weight composite score. $L_9(3^4)$ orthogonal array testing was used to optimize the forming process and verification tests were conducted. RESULTS: The optimal gel cream forming process was as follows as stirring speed of 500 r/min, dry extract powder of 3.0 g, mixing time of 15 min and drying time of 3 h. The verification tests showed the average score was 90.06(RSD=0.98%, $n=3$) of the gel cream prepared by the optimized process. CONCLUSIONS: The gel cream prepared by the optimal process has good viscosity character and indexes are in line with the standards of the gel cream quality.

KEYWORDS Shuangteng bitong gel cream; Orthogonal design; Forming process

双藤痹痛方为福建中医药大学阮时宝教授的临床验方, 由雷公藤、青风藤等多味中药组成; 具有祛风除湿、清热通络、消肿定痛之功效, 用于风湿痹阻所致痹病, 对症见关节疼痛、腰腿疼痛、屈伸不利等患者疗效显著, 且毒性较单用雷公藤低^[1]。中药凝胶膏(原巴布剂)系指以水溶性高分子化合物或亲水性物质为基质, 与中药或中药提取物混合后, 涂布于背衬材料而制成的外用制剂^[2-3]。将双藤痹痛方制成经皮给药制剂后, 能有效避免口服所导致的毒副作用。

目前中药凝胶膏主要存在黏性差、内聚力不足、反复揭扯性能差等问题^[4]。而这些问题除受原料、基质配方配比的影响外, 制备工艺也是影响凝胶膏质量的重要因素之一^[4-5]。笔者在我院院内制剂双藤痹痛酊(原名痹痛灵酊, 批准文号: 闽药制 Z20110008)的基础上, 确定基质配方配比, 以膏体的均匀性、柔软性、涂展性、膜残留性、对皮肤的追随性为综合感观指标, 再加上初黏力及剥离强度, 对影响凝胶膏基质成型工艺的

几种主要因素即炼和速度、干膏粉用量、炼和时间及干燥时间进行研究, 以 $L_9(3^4)$ 正交试验优选双藤痹痛凝胶膏成型工艺条件。

1 材料

1.1 仪器

SPS402F 型电子天平(美国奥豪斯公司); HH-S 型电热恒温水浴锅(郑州长城科工贸有限公司); DHG-9030 型电热恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); 85-2 型恒温磁力搅拌器(苏州学森仪器设备有限公司); JJ-1 型精密增力电动搅拌器(广州市永程实验仪器有限公司); GB308-77 型标准钢球(济南兰光机电技术有限公司); 涂布机、初黏力和剥离强度测试装置(笔者自制)。

1.2 药品与试剂

聚丙烯酸钠(NP-700)、卡波姆940均购自青岛天力源生物科技有限公司; 甘羟铝、无纺布、聚乙烯薄膜均购自广州市拜澳生物科技有限公司; 高岭土、柠檬酸、丙二醇、甘油、蓖麻油、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA-124)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)均购自国药集团化学试剂有限公司; 大孔树脂(上海开平树脂有限公司, 批号: 20120912, 型号: ab-8); 水为去离子水, 试验所用

△ 基金项目: “十二五”国家科技支撑计划课题(No. 2011BAI01B05); 福建省科技重大专项基金资助(No. 2009YZ0001)

* 副主任药师。研究方向: 中药制剂及质量控制。电话: 0591-83947179。E-mail: yangh8888@163.com

试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 干膏粉的制备

干膏粉由100倍量的双藤痹痛方中的药物经8倍量的70%乙醇提取、浓缩,再经大孔树脂纯化、浓缩、减压干燥制得,其中雷公藤甲素和青藤碱含量分别为90.54 μg/g和56.64 mg/g。

2.2 凝胶膏的制备

将1.68 g NP-700与0.33 g CMC-Na物理混匀后分散在适量甘油中,继续搅拌并倒入混有1.08 g高岭土的水溶液中溶胀,为A相;将0.43 g卡波姆940用适量水溶胀,然后用三乙醇胺调节pH约为7,为B相;将0.1 g PVA-124在80℃的水中溶解后,放冷至室温,为C相;将0.14 g柠檬酸、0.09 g甘羟铝用适量水溶解,与干膏粉、氮酮、丙二醇、油酸、甘油混匀,为D相。将B相、C相、D相依次加入A相中(每相需在混匀后加入),以一定的速度炼和一定时间,混匀后涂布,55℃干燥一定时间,放冷,盖膜,切割成小块置于密袋中保存备用。3.0 g干膏粉制成约20 g凝胶膏。

2.3 凝胶膏检测指标测定

2.3.1 初黏力的测定^[6] 笔者参考美国压敏胶带协会PSTC-6法,采用“滚球平面停止”法测定凝胶膏的初黏力。将滚球放置于角度呈25°、长度为20 cm的长斜面顶端,在水平放置的凝胶膏胶黏面上滚过,停止后测定滚球在凝胶膏膏面的滚动距离,判定凝胶膏黏性大小。经预试验,选择22号球(GB/T4852-2002)进行试验,其直径为17.462 mm。滚动距离越小,表明凝胶膏黏性越大。每个样品测定3次,计算平均值。

2.3.2 剥离强度的测定^[7] 将凝胶膏裁剪成8.0 cm×3.8 cm的块状,于上端3.8 cm×1.0 cm处悬挂重物,作为自由端,3.8 cm×7.0 cm处为试验区域。取凝胶膏防黏层黏贴在清洁的不锈钢板上,短边与刻线齐平,长边用压辊来回滚动压紧,确保黏接处无气泡,于自由端内挂150 g质量的砝码,用手托住,放开砝码的同时用秒表记录下试验区域完全脱离钢板的时间。重复3次,计算平均值。

2.3.3 综合感官评分^[8] 以膏体的均匀性、柔软性、涂展性、膜残留量、对皮肤的追随性为指标,分别计分,5项指标相加即得综合感官分值。均匀性:指所制备的膏体是否均匀、稠度适宜,涂布在无织物上是否无颗粒状或粗丝状胶团,细腻、薄厚一致。柔软性:指所制备的膏体柔软度适中。涂展性:用自制涂布器涂布时,抛锚性好,膏体均匀不断条。膜残留性:指膏体180°剥离,撕下所覆盖聚乙烯薄膜,对膏体残留在薄膜上的面积大小进行评分。对皮肤的追随性:将成型凝胶膏贴于手腕背部,用力甩10下,以脱落次数来评分。每项满分为6分,具体评分标准详见表1。

2.4 正交设计试验优化处方工艺

2.4.1 正交试验法优选双藤痹痛凝胶膏成型工艺 在预试验确定基质处方的情况下,采用正交试验法,以炼和速度(A)、干膏粉用量(B)、炼和时间(C)、干燥时间(D)为考察因素,采用L₉(3⁴)正交表进行试验。因素与水平见表2。

2.4.2 正交试验结果与分析 本试验用初黏力E、剥离强度F、综合感官G为指标,再对3个指标进行加权综合评分来评价凝

表1 综合感官评分标准

Tab 1 Scoring criteria for comprehensive sensory evaluation

评分	0~1分	2~5分	6分
均匀性	膏体不均匀,涂布在无织物上有粗丝状胶团,薄厚不一或者无法涂布	膏体不太均匀,涂布在无织物上有不同程度的颗粒状、粗丝状胶团	膏体均匀、稠度适宜,涂布在无织物上无颗粒状或粗丝状胶团,细腻、薄厚一致
柔软性	膏体硬或者太稀,不成形	膏体偏硬或者偏稀	柔软度适中
涂展性	抛锚性差,膏体不均匀,出现断条	抛锚性较差,膏体不太均匀,有时出现断条	抛锚性好,膏体均匀不断条
膜残留性	膏体在聚乙烯薄膜上残留的面积超过薄膜面积的1/2	膏体在聚乙烯薄膜上残留的面积小于薄膜面积的1/2	几乎不残留
皮肤追随性	甩1~2下即脱落	甩3~10下脱落	不脱落

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	A, r/min	B, g	C, min	D, h
1	400	2.0	15	3
2	500	3.0	30	4
3	600	4.0	45	5

胶膏工艺质量。参照文献[9]将上述3个指标分别赋予加权值40:30:30,即E以测得的最小值为40分,其余值与之相比(最小值/测得值)×40计算得分;F以测得的最大值为30分,其余值与之相比(测得值/最大值)×30计算得分;加权综合评分(H)=E(最小值/测得值)×40+F(测得值/最大值)×30+G评分值。各指标测定值及分析结果见表3、表4。

表3 正交试验设计及结果

Tab 3 Design and results of orthogonal array testing

序号	因素				指标			
	A	B	C	D	E, mm	F, s	G	H
1	1	1	1	1	22	35.2	21	84.12
2	1	2	2	2	28	38.6	25	81.46
3	1	3	3	3	39	32.3	25	68.81
4	2	1	2	3	33	33.8	25	73.90
5	2	2	3	1	26	45.7	27	90.86
6	2	3	1	2	27	37.2	25	82.28
7	3	1	3	2	41	37.2	26	71.33
8	3	2	1	3	45	39.3	23	67.33
9	3	3	2	1	39	40.6	27	76.17
K ₁	234.39	229.35	233.73	251.15				
K ₂	247.04	239.65	231.53	235.07				
K ₃	214.83	227.26	231.00	210.04				
R	32.21	12.39	2.73	41.11				

表4 方差分析结果

Tab 4 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	F	P
A	175.567	2	125.666	<0.05
B	29.330	2	20.994	<0.05
C(误差)	1.397	2		
D	286.122	2	204.799	<0.05

注: F_{0.05}(2, 2)=19.00

Note: F_{0.05}(2, 2)=19.00

由表3、表4可以看出,因素A、因素B、因素D对评分结果有显著影响,但因素C影响不显著。据此确定最优处方工艺为A₂B₂C₁D₁,即炼和速度为500 r/min,干膏粉用量为3.0 g,炼和时间为15 min,干燥3 h。

2.4.3 验证试验 据最优工艺制备3批样品,考察各指标。结果表明,正交设计优选结果稳定可靠,所制备的双藤痹痛凝胶膏的初黏力、剥离强度及综合感观指标均良好,综合评分均值为90.06(RSD=0.98%,n=3),结果见表5。

表5 验证试验结果

Tab 5 Results of verification tests

样品号	E,mm	F,s	G	H	
				测得值	RSD,%
1	26	43.7	27	89.25	0.98
2	26	42.3	29	91.01	
3	27	44.5	28	89.93	

3 讨论

由于基质黏度大,在搅拌过程中会产生气泡,影响膏体物理性状和外观,故笔者曾分别采用真空干燥箱中25℃减压、水浴加热、超声等方法除气泡,但效果均不明显。因此,在凝胶膏制备过程中,应当尽可能匀速搅拌,且炼和速度不宜太快;铺板时应均匀展开,以减少气泡的产生。

笔者在预试验中发现,炼和速度、炼和时间、干燥时间、干膏粉用量是影响凝胶膏质量的主要因素。炼和速度过快,使高分子基质的分子链断裂而降低凝胶膏的黏性,易引入气泡^[10];反之,则基质不易混匀,影响凝胶膏的外观。炼和时间过长,则基质的延展性变差,使涂布变得困难;反之,则混合不均匀^[11]。干燥时间可影响凝胶膏的黏性和水分,当含有的水分过高时,保护膜难以揭去或药膏易残存于皮肤上^[12-13];反之,用药后皮肤舒适度、药物渗透性能降低,会影响制剂的疗效。中药干膏粉用量过高,会致赋形性差、黏性差,影响凝胶膏的成型和稳定性;反之,则造成基质浪费。在指标选取中,笔者采用仪器检测与感观评价相结合,并将各指标进行加权综合评分,以此法优选双藤痹痛凝胶膏成型工艺最优条件。建立的最优工艺评价方法具有简单易行、数据可靠、重复性好、易操作等优点,能够更客观地控制凝胶膏的质量。2010年版《中国药典》附录

中贴膏黏附力测定方法需要特定的设备,而笔者采用自制简易设备对该指标进行测定,方法简单,在操作上有一定优势。

参考文献

- [1] 夏裕发,褚克丹,李煌,等.治疗类风湿性关节炎的中药经皮给药制剂研究概况[J].中医外治杂志,2012,21(1):44.
- [2] 陶建武,薛大权,余敏.中药巴布剂的研究概况[J].时珍国医国药,2005,16(5):423.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录8-9.
- [4] 贾伟,高文远,王涛,等.中药巴布剂的研究现状[J].中国中药杂志,2003,28(1):7.
- [5] 李秉,宋宏春,张宏宇.亚顺额日敦巴布剂成型工艺的研究[J].中国民族医药杂志,2007,5(5):71.
- [6] Pressure Sensitive Tape Council. *PSTC-6 tack rolling ball* [S]. (2003-10) [2014-12-31].<http://www.pstc.org/i4a/search/search.cfm.Issuance 1964/10>.
- [7] 李智勇,孙冬梅,杜建平,等.均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):1.
- [8] 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.
- [9] 李玲慧,黄海波,楼步青,等.正交实验法优选双黄巴布剂的基质配方[J].现代中药研究与实践,2010,24(3):55.
- [10] 刘方艺.经络贴巴布剂的制备工艺与体外经皮渗透研究[D].广州:广州中医药大学,2011:15.
- [11] 梁秉文.中药经皮给药制剂技术[M].北京:化学工业出版社,2006:19.
- [12] 王法龙,庞保珍,庞清洋,等.中药巴布剂的研究概况与展望[J].光明中医,2014,29(4):876.
- [13] 白才堂,吕竹芬,谢清春,等.正交试验优选竭红跌打巴布剂基质处方[J].中国药房,2011,22(31):2911.

(收稿日期:2014-04-13 修回日期:2015-01-02)

(编辑:刘萍)

国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材赴北京督导检查“两会”食品安全保障工作

本刊讯 2015年2月27日,国家食品药品监督管理总局副局长滕佳材一行到北京督导检查“两会”食品安全保障工作。滕佳材先后到北京市一轻食品集团、北京市二商集团及所属生产经营企业和北京市食品安全监控中心进行实地检查调研,并听取了北京市食品药品监督管理局相关工作情况汇报。

滕佳材对北京市“两会”食品安全保障工作给予了充分肯定。他指出,为保障今年“两会”期间食品安全,北京市食品药品监督管理局按照北京市委、市政府“把安全可靠作为第一原则,确保各项工作万无一失”的工作要求,相关工作抓得早、抓得紧、抓得细、抓得实,专门成立服务保障领导机构,明确重点监管区域,严格落实工作职责,注重源头监管,加大对食品生产经营单位及“两会”驻地宾馆供应食品的监督检查和抽检力

度,做了大量卓有成效的工作。北京市相关食品企业积极落实食品安全主体责任,按照食品安全相关法律法规、制度规范和标准生产经营,提供了安全优质的食品及食品原料,相关工作值得肯定。

滕佳材强调,“两会”是全国人民政治生活中的大事,做好食品安全保障工作是“两会”成功举行的重要基础。必须高度重视,从讲政治、讲大局、敢担当的高度,做好“两会”食品安全保障工作。要强化制度措施落实,突出重点,强化食品和食品原料源头管理,保障来源可靠、可追溯;要强化食品安全应急处置,健全预案,加强舆情监测,加强值班值守,对食品安全问题要早发现、早处置;要严格落实属地监管责任,确保食品安全保障各项工作落实到位,切实保障“两会”期间食品安全。