

· 工艺研究 ·

通泰凝胶膏剂的基质处方筛选及制备工艺研究

邹曼, 周艳, 吴雪茹, 吴超敏, 翁佳燕 (广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240)

摘要: 目的 筛选通泰凝胶膏剂的基质处方, 并对其制备工艺进行优化。方法 以聚丙烯酸钠 NP-700、甘羟铝、高岭土、酒石酸为影响因素, 以凝胶膏剂的初黏力、持黏力、剥离强度、综合感官为评价指标, 采用正交试验法对基质处方进行筛选; 以搅拌频率、浸膏用量、交联时间、干燥时间为影响因素, 采用均匀设计法对制备工艺进行优化。结果 最优基质处方为聚丙烯酸钠 NP-700 250 g、甘羟铝 15 g、高岭土 300 g、酒石酸 2 g, 综合评分为 97.5 分; 最优制备工艺为浸膏用量 500 g、交联时间 15 min、干燥时间 3 h, 综合评分为 99.7 分; 加速定性试验和长期稳定性试验显示凝胶膏剂的稳定性均较好。结论 所制备的通泰凝胶膏剂具有较好的黏性及内聚力, 良好的皮肤追随性, 制备工艺比较可靠, 稳定性好。

关键词: 通泰凝胶膏剂; 基质处方; 制备工艺; 正交试验; 均匀设计

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)06-0841-04

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.06.013

Study on Matrix Formulation Screening and Preparation Process of *Tongtai* Gel Paste

ZOU Man, ZHOU Yan, WU Xueru, WU Chaomin, WENG Jiayan (The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240 Guangdong, China)

Abstract: Objective To screen the matrix formulation of *Tongtai* gel paste and optimize its preparation process.

Methods Taking sodium polyacrylate NP-700, glycerol, kaolin, and tartaric acid as the influencing factors, and the initial adhesion, holding adhesion, peeling strength, and comprehensive sensory of the gel ointment as the evaluation indicators, the orthogonal test method was used to carry out the matrix prescription screening. The stirring frequency, the amount of extract, cross-linking time, and drying time were taken as influencing factors in the uniform design method used for optimization of the preparation process. **Results** The optimal matrix formulation is sodium polyacrylate NP-700 250 g, glycerol 15 g, kaolin 300 g, and tartaric acid 2 g, with a comprehensive score of 97.5; the optimal preparation process is 500 g extract and 15 min cross-linking time, drying time is 3 hours, and the comprehensive score is 99.7 points; accelerated qualitative test and long-term stability test show that the stability of gel ointment is good. **Conclusion** The prepared *Tongtai* gel ointment has good viscosity and cohesion, good skin followability, relatively reliable preparation process and good stability.

Keywords: *Tongtai* gel paste; matrix formulation; preparation process; orthogonal design; uniform design

中药凝胶膏剂是将中药提取物、化学药物等与亲水性基质制成膏状物, 在背衬材料上进行均匀涂布而得到的一种贴膏剂^[1], 具有透气性优、载药量大等

优点^[2]。基质处方是凝胶膏剂进行制备及质量研究的前提, 基质的性能对凝胶膏剂的涂展性、黏附性及载药和释药性能有决定性作用^[3-4]。通泰凝胶膏剂是

收稿日期: 2020-12-24

作者简介: 邹曼, 女, 主管药师, 研究方向: 医院制剂。Email: qianniuhua858065@163.com。通信作者: 吴雪茹, 女, 主任中药师, 研究方向: 医院经皮给药制剂研究。Email: wuxueruy@163.com。

基金项目: 广东省中医药局建设中医药强省立项资助科研课题(20191174)。

我院的院内制剂, 主要由关黄柏、大黄、侧柏叶、鸭脚艾、泽兰、威灵仙等中药组成, 具有祛瘀消止痛等功效, 临床用于骨折、扭挫伤的早期治疗等, 疗效确切^[5]。通泰凝胶膏剂原生产工艺中存在膏体黏弹性不佳和性能不稳定等问题, 影响制剂质量和临床疗效。本研究拟对通泰凝胶膏剂的基质处方进行筛选及制备工艺进行优化, 旨在提高其性能与稳定性, 也为中药凝胶膏剂的研究提供参考。

1 仪器与材料

1.1 药材与试剂 关黄柏(批号: 20180045)、大黄(批号: 20181179)、侧柏叶(批号: 20184036)、鸭脚艾(批号: 20180917)、泽兰(批号: 20181225)、威灵仙(批号: 20180628)购于广东瑞和中药材有限公司, 经过广州中医药大学杜勤教授鉴定。聚丙烯酸钠 NP-700(批号: N09204)、高岭土(批号: N09258)、甘羟铝(批号: N09176)、酒石酸(批号: N09235), 福晨(天津)化学试剂有限公司; 丙三醇(批号: S10447)、卡波姆(批号: S10529)、三乙醇胺(批号: S10266)、薄荷脑(批号: S10182)、薄荷素油(批号: S10447)、冰片(批号: S10396)、松节油(批号: S10552)、蓖麻油(批号: S10779)、月桂氮草酮(批号: S10038), 上海化学试剂有限公司试剂一厂。

1.2 仪器 DZF-6050L 型真空干燥箱(上海东麓仪器设备公司); HH-2 型电热恒温水浴锅(常州诺基仪器公司); HZ-224/45 型电子天平(成都市苏净科学器材公司); 2X15-3 型智能恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器公司); TGL-20B-C 型高速台式离心机(杭州哈析仪器仪表公司); BT-1 型巴布膏涂布机(中国温州皓丰机械公司); CBY-1 型初黏性测试仪、CBY-1L 型持黏性测试仪(济南百戈实验仪器公司)。

2 方法与结果

2.1 凝胶膏剂的制备 将关黄柏 72 g、大黄 72 g、侧柏叶 72 g、鸭脚艾 72 g、泽兰 72 g 进行水提取浓缩, 将威灵仙 325 g 粉碎成细粉均匀加入到浸膏中, 得到中药提取物浸膏, 备用。取卡波姆 18 g 加水进行溶胀, 加入三乙醇胺 37.5 g 调制成为凝胶状混合物, 备用。取薄荷脑 115 g、薄荷素油 90 g、冰片 65 g、松节油 18 g、蓖麻油 36 g、月桂氮草酮 35 g 混合溶解, 将 40 g 聚山梨酯-80 加入其中搅拌均匀, 备用。将处方量的聚丙烯酸钠 NP-700、高岭

土、甘羟铝、酒石酸加入到甘油(2 143 g)中搅拌, 然后将前述的中药提取物浸膏、凝胶状混合物等加入其中搅拌均匀, 得到充分交联后在无纺纱布背衬层进行均匀涂展, 置于真空干燥箱中进行干燥(50 ℃, 6 h)。冷却后进行盖膜, 使用铝塑薄膜袋封装, 即得。

2.2 凝胶膏剂的质量评价

2.2.1 初黏力的测定^[6] 按照 2015 年版《中国药典》中 0925 “黏附力测定法”第 1 法对初黏力进行测定, 以黏性面能够黏住的最大钢球号数对初黏力进行评价。

2.2.2 持黏力的测定^[6] 按照 2015 年版《中国药典》中 0925 “黏附力测定法”第 2 法对持黏力进行测定, 以被测样品向下滑动直到脱落的时间对持黏力进行评价。

2.2.3 剥离强度测定^[6] 按照 2015 年版《中国药典》中 0925 “黏附力测定法”第 2 法对剥离强度进行测定(180°剥离强度试验法)。

2.2.4 综合感官评分^[7] 从涂展性、渗布性、皮肤追随性、膜残留量、膏体性状 5 个方面对综合感官进行评价。

2.3 基质处方的筛选 根据预试验及单因素试验结果, 以初黏力评分、持黏力评分、剥离强度评分、综合感官评分作为评价指标, 考察对基质处方影响较大的因素聚丙烯酸钠 NP-700(A)、甘羟铝(B)、高岭土(C)、酒石酸(D)的用量, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表对基质处方进行筛选, 因素水平见表 1。初黏力评分、持黏力评分、剥离强度评分、综合感官评分的加权重分分别为 20 分、20 分、20 分、40 分^[8]。方差分析结果显示, 甘羟铝(因素 B)具有明显影响, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他因素无明显影响($P > 0.05$)。对基质处方影响因素由大到小的顺序为: $B > D > A > C$, $A_2B_3C_1D_2$ 为最优基质处方, 即聚丙烯酸钠 NP-700 250 g, 甘羟铝 15 g, 高岭土 300 g, 酒石酸 2 g。结果见表 2 和表 3。

表 1 正交试验因素水平

Table 1 Orthogonal factors and levels table

水平	因素			
	聚丙烯酸钠 NP-700(A)/g	甘羟铝(B)/g	高岭土(C)/g	酒石酸(D)/g
1	200	5	300	1
2	250	10	400	2
3	300	15	500	3

表 2 正交试验设计与结果

Table 2 Orthogonal experimental design and results

试验号	因素				评价指标				
	A	B	C	D	初黏力评分/分	持黏力评分/分	剥离强度评分/分	综合感官评分/分	综合评分/分
1	1	1	1	1	15.7	20.0	18.6	40.0	94.3
2	1	2	2	2	16.2	20.0	14.0	40.0	90.2
3	1	3	3	3	20.0	16.2	20.0	39.4	95.6
4	2	1	2	3	20.0	18.6	20.0	38.6	97.2
5	2	2	3	1	15.5	20	19.0	39.0	93.5
6	2	3	1	2	20.0	20.0	20.0	37.5	97.5
7	3	1	3	2	18.0	15.0	15.6	38.0	86.6
8	3	2	1	3	16.0	14.8	20.0	40.0	90.8
9	3	3	2	1	17.4	20.0	18.0	40.0	95.4
K_1	72.154	65.088	73.227	73.443					
K_2	76.224	79.316	77.480	82.150					
K_3	79.495	86.510	75.133	71.269					
R	9.512	20.476	3.422	11.753					

表 3 正交试验方差分析

Table 3 Orthogonal test analysis of variance

因素	自由度	离均差平方和	均方	F 值	P 值
A	2	144.258	77.412	5.237	> 0.05
B	2	785.390	383.229	32.705	< 0.05
C	2	62.803	11.604	1.043	> 0.05
D	2	190.447	95.104	6.782	> 0.05

2.4 制备工艺的优化 在正交试验基础上,以搅拌频率(因素 X_1)、浸膏用量(因素 X_2)、交联时间(因素 X_3)、干燥时间(因素 X_4)为影响因素,以初黏力评分、持黏力评分、剥离强度评分、综合感官评分作为评价指标,采用 $U_6(6^4)$ 均匀设计表对制备工艺进行优化,因素水平见表 4,结果见表 5。采用 SPSS 20.0 软件进行回归分析,得出回归方程: $Y=84.227+7.853X_2+0.158X_3-1.326X_4$, $r=0.815$, $P=0.000$ 。搅拌频率(X_1)不在回归方程中,不做考虑;故最优制备工艺为:干燥时间 3 h,浸膏用量 500 g,交联时间 15 min。

表 4 均匀试验因素水平

Table 4 Uniform test factors and levels table

水平	因素			
	搅拌频率 (X_1)/(r·min ⁻¹)	浸膏用量 (X_2)/g	交联时间 (X_3)/min	干燥时间 (X_4)/h
1	150	100	5	2
2	200	200	10	3
3	250	300	15	4
4	300	400	20	5
5	350	500	25	6
6	400	600	30	7

表 5 均匀试验结果

Table 5 Uniform test results

编号	因素				评价指标				
	X_1	X_2	X_3	X_4	初黏力 评分/分	持黏力 评分/分	剥离强度 评分/分	综合感官 评分/分	综合评 分/分
1	1	2	3	6	18.0	20.0	19.0	40.0	97.0
2	2	4	6	5	20.0	17.0	18.0	38.0	93.0
3	3	6	2	4	19.6	16.3	17.8	39.4	93.1
4	4	5	3	2	20.0	20.0	20.0	39.0	99.0
5	5	3	1	3	15.4	19.0	20.0	37.4	91.8
6	6	5	4	1	20.0	18.2	19.4	40.0	97.6

2.5 验证试验 按最优基质处方和最优制备工艺制备凝胶膏剂。将聚丙烯酸钠 NP-700 250 g、甘羟铝 15 g、高岭土 300 g、酒石酸 2 g 加入到甘油(2 143 g)中搅拌均匀;然后将提取物浸膏 500 g 加入其中搅拌均匀,进行交联 15 min;然后在无纺布布背衬层均匀涂展,置于真空干燥箱中(50 ℃)进行干燥 3 h,制备 3 份样品。按“2.2”项下方法对凝胶膏剂的质量进行验证,结果见表 6。所制备的凝胶膏剂具有较好的黏性及内聚力,外观光滑且均匀,基质柔软且适中,皮肤追随性较好,制备工艺比较可靠,质量比

表 6 验证试验结果($n=3$)

Table 6 Verify test results($n=3$)

编号	初黏力 评分/分	持黏力 评分/分	剥离强度 评分/分	综合感官 评分/分	综合 评分/分
1	20.0	20.0	20.0	40.0	100.0
2	20.0	19.0	20.0	40.0	99.0
3	20.0	20.0	20.0	40.0	100.0
均值	20.0	19.7	20.0	40.0	99.7

较稳定。

2.6 稳定性评价 样品使用医用凝胶软管(河北安泰塑料包装制品股份有限公司)进行包装。将样品进行恒温恒湿[(40±2)℃, (75±5)%]加速稳定性试验(0, 1, 2, 3, 6 个月)和室温留样长期稳定性试验(0, 3, 6, 9, 12 个月)。结果显示, 样品的稳定性较好, 见表 7。

表 7 稳定性评价结果(n=3)

Table 7 Stability evaluation results(n=3)

稳定性试验	时间点	初黏力 评分/分	持黏力 评分/分	剥离强度 评分/分	综合感官 评分/分	综合评分/分
加速稳定性试验	0 月	20.0	20.0	20.0	40.0	100.0
	1 月	20.0	18.0	20.0	39.0	97.0
	2 月	19.0	18.0	19.0	38.0	94.0
	3 月	18.0	16.0	18.0	37.0	93.0
	6 月	16.0	16.0	16.0	36.0	89.0
长期稳定性试验	0 月	20.0	20.0	20.0	40.0	84.0
	3 月	20.0	19.0	19.0	40.0	98.0
	6 月	19.0	19.0	19.0	39.0	96.0
	9 月	19.0	18.0	18.0	39.0	95.0
	12 月	18.0	17.0	18.0	39.0	92.0

3 讨论

凝胶膏剂是一种在临床中应用广泛的外用制剂。基质处方及制备工艺是对凝胶膏剂的质量产生影响的 2 个主要因素^[9-10]; 基质是凝胶膏剂制备的基础条件, 基质的性能对凝胶膏剂的质量产生直接的影响, 而填充剂、交联剂、交联调节剂、pH 调节剂等因素能够对基质的性能产生较大的影响^[11-12], 因此对凝胶膏剂的基质处方进行筛选, 同时对制备工艺进行优化, 对提高凝胶膏剂的质量具有非常重要的意义。

通泰凝胶膏剂是以聚丙烯酸钠 NP-700 作为增黏剂、甘羟铝作为交联剂、高岭土作为填充剂、酒石酸作为交联调节剂及 pH 调节剂。聚丙烯酸钠 NP-700 与铝离子进行结合以后而产生黏附力, 具有较好的耐离子性、耐剪切等优点, 比较适用于中药凝胶膏剂以及水溶性基质, 不需要另外添加增黏剂^[13-14]。本研究用正交试验对通泰凝胶膏剂的基质处方进行筛选, 结果显示, 甘羟铝(交联剂)对通泰凝胶膏剂的质量具有明显影响, 而聚丙烯酸钠 NP-700、高岭土及酒石酸无明显影响, 说明交联剂对凝胶膏剂的质量影响较大。同时, 搅拌速度、搅拌时间对凝胶膏剂的性状也有影响, 如搅拌速度过快, 会产生大量气泡, 导致膏体涂布不均匀、出现膜残留; 搅拌

时间过长, 由于破坏了基质中的高分子材料而致使黏性下降; 涂布过晚, 则基质交联, 导致延展性下降, 出现涂布不均匀的现象。

本研究按照 2015 年版《中国药典》, 选择相关评价指标, 对基质处方进行筛选及制备工艺进行优化, 结果显示, 通泰凝胶膏剂的最优基质处方为聚丙烯酸钠 NP-700 250 g、甘羟铝 15 g、高岭土 300 g、酒石酸 2 g, 综合评分为 97.5 分; 最优制备工艺为浸膏用量 500 g、交联时间 15 min、干燥时间 3 h, 综合评分为 99.7 分; 加速稳定性试验和长期稳定性试验结果表明, 通泰凝胶膏剂综合评分均较高, 稳定性较好。所制备的通泰凝胶膏剂具有较好的黏性及内聚力, 良好的皮肤追随性, 制备工艺比较可靠, 稳定性好。

参考文献:

- [1] 许娜, 潘华金, 傅超美, 等. 中药凝胶膏剂的研究进展概述[J]. 中药材, 2020, 43(5): 1260-1264.
- [2] 陈求芳, 郭丽冰, 蔡东鹏, 等. 多枝雾水葛凝胶膏剂制备工艺优化和总黄酮测定[J]. 中成药, 2020, 42(1): 180-184.
- [3] 刘红波, 徐思宁, 唐志书, 等. 秦七风湿万凝胶基质组分优化与体外评价[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1233-1238.
- [4] 李嘉, 罗成月, 陈晓兰, 等. 马兰凝胶膏剂处方及制备工艺研究[J]. 贵州科学, 2019, 37(5): 13-17.
- [5] 郑立红, 李淑莉. 中药凝胶膏剂研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 134-136.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 130.
- [7] 周欣, 康希, 唐丽婧, 等. D-最优混料设计制备川芎油微囊止痛凝胶膏剂及其药效学初步考察[J]. 中草药, 2019, 50(22): 5455-5461.
- [8] 颜威, 罗仕华, 贾友冀, 等. 复方芙蓉叶凝胶膏剂工艺优化及临床疗效与安全性的验证[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(10): 1540-1545.
- [9] 吴婷婷. 磷酸川芎凝胶膏剂的制备与评价[D]. 成都: 成都医学院, 2019.
- [10] 万思琦, 徐京育. 中药凝胶贴膏研究进展及问题展望[J]. 河北中医, 2019, 41(2): 305-311.
- [11] 姚明杰, 赵锋, 马银玲, 等. 上市新型经皮递药系统的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(12): 1390-1395.
- [12] 毕建云, 张震宇. CCD-RSM法优选逐瘀止痛凝胶膏剂基质处方[J]. 解放军药学报, 2018, 34(6): 498-501.
- [13] 黄洋扬, 郑昊圳, 王圣鑫, 等. 复方活血凝胶贴膏剂基质处方及制备工艺的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 241-245.
- [14] 邓玉莹, 陈欣怡, 王晶, 等. 中药凝胶贴膏剂中的常用药物及临床应用研究进展[J/OL]. 中国现代中药[2021-01-23]. <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20200403002>.

(编辑: 梁进权)