

星点设计-效应面优化法优选复方止痛巴布剂基质处方

张洪兵¹, 朱雪瑜², 张铁军^{2*}, 李思思¹

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 优选复方止痛巴布剂最佳基质处方。**方法** 采用单因素试验、星点设计-效应面优化法, 以初黏力和外观(膏体性状、残留性、皮肤追随性)为评价指标, 对巴布剂基质处方进行优选, 以确定最佳制备工艺。**结果** 优选基质配比为 NP-700-卡波姆 940-甘羟铝-微粉硅胶-甘油(5.34:0.63:0.2:6:30)。**结论** 优选所得基质黏着力适中, 无残留, 膏体性状、皮肤追随性均较好, 制备工艺良好。

关键词: 复方止痛巴布剂; 基质处方; 星点设计; 效应面优化法; 单因素试验

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)08-0985-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.013

Optimization of matrix recipe of Compound Analgesic Cataplasm by central composite design-response surface method

ZHANG Hong-bing¹, ZHU Xue-yu², ZHANG Tie-jun², LI Si-si¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To optimize the matrix recipe of Compound Analgesic Cataplasm. **Methods** Taking the early adhesion and appearance (paste traits, residue, and skin adhesive ability) as evaluation indexes, the optimal matrix recipe of Compound Analgesic Cataplasm was optimized by single factor test and central composite design-response surface method, and the optimal preparation process was determined at the same time. **Results** The optimal ratio of the matrix is as follows: NP-700-carbopol 940-aluminium glycinate-silica-glycerin (5.34:0.63:0.2:6:30). **Conclusion** The optimal matrix has the moderate adhesion without residue but with better paste traits and skin adhesive ability under the ideal preparation technology.

Key words: Compound Analgesic Cataplasm; matrix recipe; central composite design; response surface method; single factor test

复方止痛巴布剂处方由高乌头、白芍等中药组成, 具有祛风止痛、散寒的功效, 主要用于治疗风湿性疾病引起的关节疼痛、关节肿胀、关节屈伸不利、晨僵及相关表现。中药巴布剂^[1]是以亲水性聚合物或亲水性物质为基质, 与中药或中药提取物混合后, 涂布于布、无纺布上制成的外用制剂, 具有载药量大、透皮效果好、对皮肤无刺激、不污染衣物等优点。巴布剂基质^[2]是其成型的前提条件, 基质应具有一定的黏性, 还要有较好的涂展性、均匀

性等, 由于各成分的性质和作用不同, 决定了加入量的不同, 因此基质的合理配比是成型的关键。

星点设计^[3-6] (central composite design, CCD) 是在析因设计 (factorial design) 的基础上, 加上星点 (star point) 及中心点 (central point) 而形成的实验次数较少、可进行线性或非线性拟合的实验设计方法, 已经在制剂处方和工艺的优化中得到了一定范围的应用。本研究以初黏力和外观(膏体性状、残留性、皮肤追随性)为评价指标, 在单因素试验

收稿日期: 2012-07-16

基金项目: 国家“973”项目释药机理与技术研究(2010CB735602)

作者简介: 张洪兵(1988—), 男, 江苏人, 天津中医药大学中药专业硕士研究生。

Tel: (022)23006843 13612115120 E-mail: 676724073@qq.com

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: tiejunzh2000@yahoo.com.cn

网络出版时间: 2013-03-01 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130301.1552.004.html>

的基础上,采用星点设计-效应面优化法(star design-response surface methodology, SDRSM)优化对巴布剂性能影响较大的 NP-700、卡波姆 940、甘羟铝用量 3 个因素,优选出制备复方止痛巴布剂的最佳基质处方。

1 仪器与材料

SHY02 中药巴布剂成型实验机(天津大学); CBY-1 初黏性测试仪(济南百戈实验仪器有限公司); AB204-N 电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。聚丙烯酸钠 NP-700、甘羟铝(广州拜澳生物科技有限公司);卡波姆 940(北京国人逸康科技有限公司)、微粉硅胶、甘油(山东聊城安信药用辅料有限公司);水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 巴布剂基质的制备

通过预试验,确定巴布剂基质制备工艺:取处方量的 NP-700、甘羟铝、微粉硅胶混合均匀,分散于处方量的甘油中作为 A 相;将处方量的卡波姆 940 置于适量水中充分溶胀作为 B 相;将 B 相少量多次加入 A 相中搅拌均匀,涂布于无纺布上,室温放置干燥成型,即得。

2.2 评价指标选择与测定

巴布剂基质应具有一定的黏性,还要有较好的涂展性、均匀性等。本研究参照《中国药典》2010 年版一部,采用斜坡滚球法测定成型基质的初黏力,并对成型基质进行综合感官评分,以二者测定结果为评价指标对基质处方进行优化。

综合感官评分标准:1)膏体形状 膏体均匀、涂展性好,无胶团颗粒、气泡等,满分 10 分。2)残留性 膏体去除后,无残留、膏面不破裂,满分 10 分。3)皮肤追随性 手指触摸黏性适中,贴于手腕上,用力甩 10 下不脱落,满分 10 分。

2.3 单因素试验

采用单因素试验,固定其他用量不变,改变其中一种基质成分用量,按“2.1”项下方法制备巴布剂基质,进行成型基质综合感官评分。综合感官评分越高,基质成型性越好,结果确定基质各组成较优用量为 NP-700 5 g、卡波姆 940 0.75 g、甘羟铝 0.2 g、微粉硅胶 6 g、甘油 30 g。单因素考察因素与水平见表 1,各基质用量对成型基质综合感官评分的影响见图 1。

2.4 星点设计-效应面优化

2.4.1 考察因素与水平 复方止痛巴布剂为交联型

表 1 单因素考察因素与水平

Table 1 Factors and levels of single factor test

水平	因素				
	NP-700 / g	卡波姆 940 / g	甘羟铝 / g	微粉硅胶 / g	甘油 / g
1	3	0.25	0.10	4	25
2	4	0.50	0.15	5	30
3	5	0.75	0.20	6	35
4	6	1.00	0.25	7	40

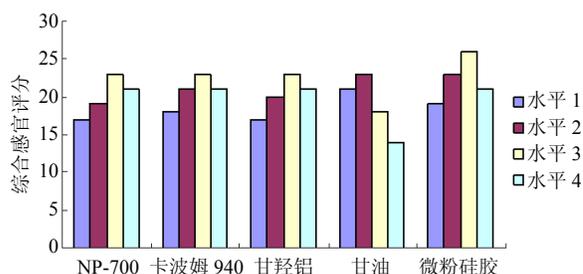


图 1 各基质组成用量对综合感官评分的影响

Fig. 1 Integrated sensory scores of various matrix dosages

巴布剂,选取对巴布剂性能影响较大的 NP-700 用量(X₁)、卡波姆 940 用量(X₂)、甘羟铝用量(X₃),采用星点设计安排试验对三者用量进行优化,考察因素与水平见表 2。

2.4.2 数据结果与处理 采用星点设计软件 Design-Expert 安排试验,按“2.1”项下方法制备巴布剂基质,进行初黏力测定和综合感官评分,二者测定结果均标准化为 0~1 之间的“归一值”,求算几何平均数得总评“归一值”(OD)^[7],以 OD 值为评价指标对基质处方进行优化,OD 值越大,膏体性能越好,结果见表 2。

$$OD = (d_1 d_2 \dots d_k)^{1/k}$$

k 为指标数

由于巴布剂基质的初黏力和综合感官评分均是越大越好,因此采用 Hassan 方法进行数学转换求“归一值” $d_{max}^{[7]}$ 。

$$d_{max} = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$$

以 OD 值对各因素进行多元线性、非线性回归分析,各项系数分别进行方差分析,通过 t 检验剔除 P>0.05 的项,拟合回归方程及其复相关系数如下:多元线性回归方程 $OD = 0.48283 + 0.086328 X_1 - 0.086518 X_2 - 0.17208 X_3$ ($r^2 = 0.4974$),多元非线性回归方程 $OD = -0.46776 + 0.41896 X_1 + 0.5797 X_2 + 0.68678 X_3 + 0.13495 X_1 X_2 + 0.79227 X_1 X_3 -$

表2 星点设计及结果

Table 2 Design and results of CCD

试验号	X_1 / g	X_2 / g	X_3 / g	初黏力钢球号	综合感官评分	OD 值
1	4.50 (0)	0.63 (0)	0.25 (1.682)	8	21	0.766 4
2	4.50 (0)	1.00 (1.682)	0.17 (0)	7	18	0.663 7
3	3.61 (-1)	0.40 (-1)	0.13 (-1)	7	21	0.716 9
4	5.39 (1)	0.85 (1)	0.13 (-1)	10	20	0.836 2
5	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
6	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
7	3.61 (-1)	0.85 (1)	0.22 (1)	6	16	0.579 4
8	6.00 (1.682)	0.63 (0)	0.17 (0)	11	17	0.808 6
9	3.00 (-1.682)	0.63 (0)	0.17 (0)	7	16	0.625 8
10	5.39 (1)	0.85 (1)	0.22 (1)	9	26	0.904 5
11	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
12	4.50 (0)	0.25 (-1.682)	0.17 (0)	11	16	0.784 5
13	3.61 (-1)	0.85 (1)	0.13 (-1)	7	19	0.681 9
14	5.39 (1)	0.40 (-1)	0.22 (1)	11	19	0.854 9
15	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
16	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
17	3.61 (-1)	0.40 (-1)	0.22 (1)	7	19	0.681 9
18	4.50 (0)	0.63 (0)	0.10 (-1.682)	10	19	0.815 1
19	4.50 (0)	0.63 (0)	0.17 (0)	9	24	0.869 0
20	5.39 (1)	0.40 (-1)	0.13 (-1)	11	17	0.808 6

$0.571\ 97 X_2 X_3 - 0.061\ 736 X_1^2 - 0.938\ 71 X_2^2 - 11.618\ 9 X_3^2$ ($r^2=0.939\ 5$)。

多元线性回归拟合方程复相关系数较低，自变量与因变量之间线性相关性较差，故不宜使用线性回归模型进行处方优化分析，多元非线性回归拟合方程相关系数较高，可作为分析及预测的模型。以OD值为因变量，固定3个自变量之一为中值，相对于另两个自变量的效应面(response surface, RS)见图2。由效应面图得各基质最佳用量范围分别为NP-700 5.0~5.4 g、卡波姆940 0.5~0.65 g、甘羟

铝 0.15~0.2 g。

2.5 验证试验

依据多元非线性回归方程，选取最佳用量范围内的较优基质处方：NP-700 5.34 g、卡波姆940 0.63 g、甘羟铝 0.2 g、微粉硅胶 6 g、甘油 30 g，OD值为0.902 6。制备成型巴布剂基质，进行初黏力测定和综合感官评分，求得OD值为 $0.881\ 0 \pm 0.010\ 3$ ($n=3$)，与预测值的偏差为 $(-2.39 \pm 1.14)\%$ ，OD预测值及实测值偏差较小，表明本实验建立的数学模型可用于预测复方止痛巴布剂基质总评指标。

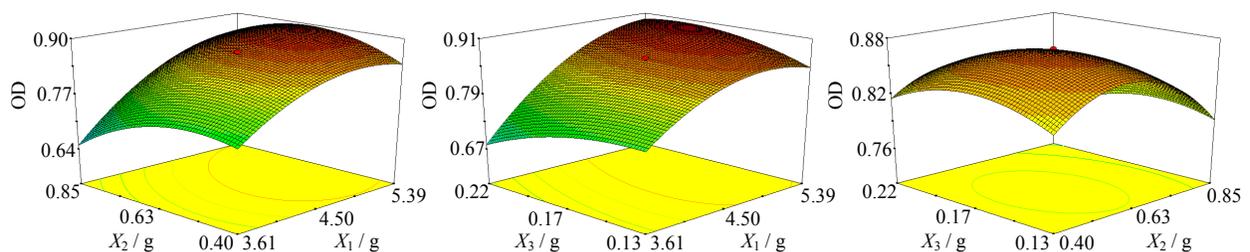


图2 预测效应面图

Fig. 2 Predicted response surface diagram

3 讨论

在制备工艺和处方筛选中,通常需要兼顾多个指标,每个指标优选的条件可能相互矛盾,对某一效应有利的条件可能对其他效应不利,各效应间须达成妥协,使所有指标综合为一个值,该值可反映总体效应结果。本实验采用“归一化”法,对各考察指标进行“归一化”处理,求得OD值,以OD值为综合指标对巴布剂基质处方进行优化,可以得到综合效应较佳的制备工艺。

基质处方研究是巴布剂研究的基础,也是巴布剂研究的关键技术,对巴布剂的成型性具有决定性的作用。复方止痛巴布剂为交联型巴布剂,基质处方组成中NP-700、卡波姆940、甘羟铝对巴布剂性能影响较大。NP-700是构成复方止痛巴布剂亲水性凝胶骨架形体的基本物质,随着其用量增大,巴布剂黏性和外观性能渐好,但用量过多,膏体性能显著降低;卡波姆940作为增稠剂,可以增加巴布剂基质的稠度和硬度,用量过少,基质流动性较大,成型性较差,用量过大,基质过硬,皮肤追随性降低;甘羟铝能提供 Al^{3+} 与NP-700中的羧基交联产生凝胶,形成交联型基质,用量过少,基质交联不完全,膏体内聚力差,用量过多,基质交联过度,

膏面黏性降低甚至没有黏性。本实验采用星点设计-效应面优化法对巴布剂基质成型性影响较大的因素进行优化,优选基质处方,确定最佳制备工艺,为复方止痛巴布剂的进一步研究奠定基础。

参考文献

- [1] 郑俊民. 经皮给药新剂型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 周彩明, 封 棣, 肖进进, 等. 新型药物载体——巴布剂 [J]. 中国计划生育学杂志, 2007(2): 120-122.
- [3] Nutan M T H, Soliman M S, Taha E I, *et al.* Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate [J]. *Int J Pharm*, 2005, 294(1/2): 89-101.
- [4] 汤秀珍, 王承潇, 张 皓, 等. 星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 86-90.
- [5] 王 博, 任晓文, 李洪起, 等. 星点设计-效应面法优化银杏酮酯包合物的制备工艺 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 262-265.
- [6] 吴 伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用 [J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292-297.
- [7] 吴 伟, 崔光华, 陆 彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8): 530-533.