

龙血竭巴布剂处方的优化^{*}

石 聪, 王东凯, 禄立立

(保定市第一中心医院药学部, 河北 保定 071000)

摘要: 目的 优化龙血竭巴布剂的基质处方和工艺。方法 在单因素基础上,以初黏力、持黏力和综合感官作为评分标准,聚丙烯酸钠、甘羟铝、甘油、羧甲基纤维素钠为影响因素,正交试验法进行优化。结果 龙血竭巴布剂的最佳处方组成为聚丙烯酸钠 5 g,甘羟铝 0.6 g,甘油 40 mL,羧甲基纤维素钠 1.0 g,巴布剂的成型性良好、黏性适中、皮肤追随性好、基质无残留。结论 优选的龙血竭巴布剂处方配比和工艺稳定可行,可用于制备。

关键词: 龙血竭;基质处方;巴布剂;正交试验

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)02-0070-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.02.017

Optimization of the Formula of Dragon's Blood Cataplasms

SHI Cong, WANG Dongkai, LU Lili

(Department of Pharmacy, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China)

ABSTRACT: **Objective** To optimize the matrix prescription and technology of Dragon's blood cataplasms. **Methods** On the basis of single factor, with the initial adhesion, viscosity holding force and comprehensive sensory as grading standards, and with viscomate NP-700, dihydroxy aluminum, glycerin, carboxymethylcellulose sodium as influencing factors, and optimize with orthogonal test method. **Results** Best prescription composition of Dragon's blood cataplasms was as follows: 5 g of viscomate NP-700, 0.6 g of dihydroxy aluminum, 40 mL of glycerin, 1.0 g of CMC-Na. The cataplasms was with good formability, moderate viscosity, good skin follow ability, and no residue on the matrix. **Conclusion** The optimized prescription ratio and technology of Dragon's blood cataplasms is stable and feasible, and can be used for preparation.

KEY WORDS: Dragon's blood; matrix formulation; cataplasms; orthogonal design

龙血竭是我国特有的名贵中药材,主产于我国云南和广西的南部地区,为百合科植物剑叶龙血树含脂木材经乙醇提取后的树脂,具有活血散瘀、定痛止血、敛疮生肌的功效,主要用于跌打损伤、瘀血作痛、外伤出血、脓疮不收等症状^[1]。龙血树生长缓慢,而龙血竭的用量不断增大,造成资源的匮乏。临床上常见的为龙血竭口服剂型和散剂,由于局部给药吸收差,作用缓慢,不能充分发挥其药理作用。巴布剂是源于日本的一种新型制剂,具有载药量大、释药均衡、基质亲水性良好、易渗透、与皮肤亲和力高、生物相容性大、刺激性小、可反复黏贴、使用方便等优点,提高了患者用

药依从性^[2]。将龙血竭和巴布剂相结合可解决传统膏药透气性差、刺激皮肤、易过敏、揭贴不方便等问题,为进一步优化龙血竭剂型,研制出一种新型的龙血竭外用透皮制剂。

1 仪器与试药

1.1 仪器 分析天平(日本岛津电子分析天平, TX223L),初黏力测试仪(济南格瑞特测试仪器有限公司, CAY-Z),持黏力测试仪(济南格瑞特测试仪器有限公司, CZY-6S),电子剥离测试仪(济南格瑞特测试仪器有限公司, BLD-200N),优普超纯水机(成都超纯科技有限公司)。

收稿日期: 2022-01-16

^{*} 基金项目: 保定市科技计划项目(2141ZF074)

第一作者简介: 石聪(1987-),女,硕士,主管药师,研究方向:从事临床药学方向。E-mail: shicong_go@126.com

1.2 试药 聚丙烯酸钠(NP-700,国药集团化学试剂有限公司,批号 F20200407);聚乙烯醇(国药集团化学试剂有限公司,批号 20210306);羧甲基纤维钠(CMC-Na,河南丰瑞食品添加剂有限公司,批号 20200805);酒石酸(天津市风船化学试剂有限公司,批号 20200907);氢氧化铝(天津市风船化学试剂有限公司,批号 20210907);甘羟铝(陕西太白山制药有限公司,批号 20210401);聚乙烯吡咯烷酮(汕头市达濠精细化学品有限公司,批号 20190430);甘油(湖南尔康制药有限公司,批号 20210232);丙二醇(汕头市达濠区精细化学品有限公司,批号 20200506);龙血竭(西双版纳雨林药业有限公司,批号 170905)购于云南昆明药材市场,经云南中医药大学张荣平教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 龙血竭巴布剂的制备 将龙血竭溶解后加入甘油搅拌均匀,少量多次加入 NP-700 充分混合均匀作为 A 相,甘羟铝和 CMC-Na 置于研钵中研匀作为 B 相,酒石酸加适量水于 60 ℃水浴中加热溶解得 C 相,B 相加入到 A 相充分混匀后,将 C 相缓慢加入到 AB 混合液中,趁热搅拌均匀至无颗粒感,将基质涂布于无纺布上,盖衬,室温放置 24 h,即得。

2.2 巴布剂基质质量评价方法

2.2.1 初黏力^[3-4] 参照 2020 版《中国药典》第四部通则 0952 第一法(初黏力的测定)采用滚球斜坡停止法测定贴膏剂、贴剂的初黏力。用蘸有无水乙醇的擦拭材料擦洗倾斜板和不锈钢球表面,用干净的无尘布仔细擦干,反复清洗 3 次以上,直至倾斜板和不锈钢球表面经目测检查达到洁净为止。取巴布剂 1 片,除去背衬层,双面胶固定,置于与水平面成 30°的倾斜板中央,黏性面向上,斜面上部 10 cm 及下部 15 cm 用无纺布覆盖,中间留出 5 cm 膏面,将不同规格钢球自斜面顶端自由滚下,记录可以粘住的最大钢球号。取 3 片巴布剂,如果 3 片中有 2 片或以上在测试膏面上可以粘住钢球,若有 1 片不能粘住,换用小一号钢球可以粘住,则为符合规定;若 1 片为最大钢球号,另 2 片钢球球号仅小一号,应另取 3 片复测,3 片均能粘住最大号钢球为符合规定。

2.2.2 持黏力^[5-6] 参照 2020 版《中国药典》第四部通则 0952 第二法(持黏力的测定),用涂有无水乙醇

的擦拭材料擦洗试验板和加载板,直至经目测检查达到洁净为止。洁净后的试验板和加载板不得用手或其他物体接触。取巴布剂 3 片,将巴布剂黏性面粘贴于试验板表面,用橡胶棒在巴布剂上来回滚压 3 次,垂直放置,在室温放置 20 min。将供试品纵向方向悬挂 1 000 g 砝码,记录巴布剂滑移直至脱落的时间,试验结果以 3 片巴布剂脱落时间的算术平均值表示。

2.2.3 感官综合评分如下^[7-9] 见表 1。

表 1 龙血竭巴布剂感官综合评分	
感官指标	评分标准
涂展性	抛锚性好,易涂布,涂布时膏体均匀不断条为 10 分;无抛锚性,膏体成团,或大面积溢出背衬层无法涂布为 0 分。按涂展难易程度分为 0、2、4、6、8、10 分。
	膏体均匀色泽度好、无颗粒感、无明显气泡为 10 分;膏体表面不平整、有结块现象、无光泽感为 0 分。按均匀程度分为 0、2、4、6、8、10 分。
透布性	无透布现象为 10 分;涂布后立即透布、放置一段时间后大面积透布为 0 分。按透布程度分为 0、2、4、6、8、10 分。
皮肤追随性	膏体黏性适中,贴于手腕上用力甩 10 下不脱落为 10 分;无黏性,无法贴于腕部为 0 分。按追随程度分为 0、2、4、6、8、10 分。
残留性	膏体揭除后无任何残留为 10 分;膏体揭除后,基质在衬体的面积小于 1/2 为 0 分。按残留程度分为 0、2、4、6、8、10 分。

2.3 单因素试验 在预实验的基础上,确定巴布剂的处方基质为 NP-700、甘羟铝、酒石酸、甘油、CMC-Na。巴布剂成分较多,每种成分的性质和作用是不相同的,对膏体外观、皮肤追随性和基质残留量都有一定的影响^[10]。巴布剂的处方配比是成型的关键,以巴布剂的综合感官做为考察指标,采用单因素试验考察基质的处方用量,见表 2。

本次研究中使用亲水性化合物 NP-700,结果显示在 NP-700 为 5 g 时较成型性和初黏力较适中,量大交联基质易成团涂展性差,不易涂布;量小,膏体成型性差,涂布时容易溢出背衬。甘羟铝作为交联剂 0.4 g 时交联时间容易控制,量少时交联不充分,膏体不均匀,量大交联速度慢,锻和时间相对延长,影响涂布。保湿剂甘油的用量越大基质湿度越大,皮肤追随性较差,搅拌过程中产气泡量多,量小基质无光泽、与

表 2 龙血竭巴布剂的基质组分用量考察

基质	用量	综合感官
NP-700	2 g	膏体流动性过大,黏性小,皮肤追随性差
	5 g	膏体均匀,黏性较好,容易涂布,揭开薄膜无残留
	8 g	膏体较硬,黏性太大交联易成团,涂布困难,揭开薄膜残留较多
聚乙烯醇	0.9 g	膏体表面容易膜化,膏体稠度小,无法涂布
	1.2 g	膏体黏性适中,成型性较好,皮肤追随性好
	1.5 g	膏体易交联化,黏性太大,涂布困难
甘油	30 mL	膏体流动性较差,颗粒感明显,无光泽度,搅拌过程中无气泡产生
	40 mL	膏体流动性适中,光泽度好,质软、保湿性良好,搅拌过程中有少量气泡产生
	50 mL	膏体流动性大,搅拌过程中出现大量气泡,揭开薄膜残留量较多
PVP-K90	0.6 g	膏体流动性过大,反复揭贴性差,有透布现象
	0.8 g	膏体均匀,剥离度较好,无透布现象
	1.0 g	膏体较硬,透布严重,膏体无光泽感
甘羟铝	0.2 g	膏体流动性较大,交联时间短,揭开薄膜残留量多
	0.4 g	膏体成型性较好,交联时间适宜,揭开薄膜几乎无残留量
	0.6 g	膏体较硬,交联时间长,易涂布,揭开薄膜残留量较少
CMC-Na	1.0 g	膏体流动性较大,光泽感差,易于剥离,皮肤追随性较适宜
	1.2 g	膏体成型性好,可反复揭贴,剥离度好,皮肤追随性较好
	1.4 g	膏体较硬,剥离度差,皮肤追随性差

皮肤贴合性较差。用量为 40 mL 时膏体光泽度、柔软度较好,亲肤性良好。增黏剂使用 CMC-Na,随着增黏剂使用量增大,膏体黏性逐渐变大,持黏力增强,膏体皮肤追随性好,若量少膏体内聚力低,剥离度降低,基质皮肤残留量较多。若量少膏体内聚力低,剥离度降低,基质残留量较多。聚乙烯吡咯烷酮加入量少,膏体的初黏力差,无法黏附在皮肤上,量大则透布严重,膏体无光泽感,无黏力,成型性差。

按上述处方基质配比制成的巴布剂外观均匀,具有光泽感,黏性可,皮肤追随性良好,无透布,基质残留量小,为了进一步优化处方,采用单因素试验法对主要影响因素初黏力、持黏力和皮肤综合感官进行评价^[11]。其中 NP-700、甘羟铝、甘油、CMC-Na,对于巴布剂基质的成型性具有较大影响。

2.4 正交试验 正交试验法^[12]优化基质配比:进一步优化巴布剂基质的配比,筛选最佳基质处方,采用正交设计法进一步优化制备工艺,以初黏力、持黏力、感官作为综合评分考察指标,考察影响成型性的 4 个主要因素:对 NP-700、甘羟铝、甘油和 CMC-Na 进行考察,每个因素选择 3 个水平,按 L₉(3⁴)安排正交试验,考察因素与水平见表 3,试验结果与评分见表 4,方差分析结果见表 5。

表 3 L₉ 正交设计因素水平

序 列	因素			
	NP-700 /g	甘羟铝/g	甘油/mL	CMC-Na/g
1	2	0.2	30	1.0
2	5	0.4	40	1.2
3	8	0.6	50	1.4

表 4 处方优选正交试验设计与结果

序 列	因素							
	NP-700 /g	甘羟铝 /g	甘油 /mL	CMC-Na /g	初黏力 /球号	持黏力 /S	感官综合评分	综合评分
1	2	0.2	30	1.0	10	15	28	53
2	2	0.4	40	1.2	10	17	32	59
3	2	0.6	50	1.4	10	19	34	63
4	5	0.2	50	1.2	23	23	34	80
5	5	0.4	30	1.4	24	20	37	81
6	5	0.6	40	1.0	23	22	47	92
7	8	0.2	40	1.4	19	22	38	79
8	8	0.4	50	1.0	20	17	37	74
9	8	0.6	30	1.2	22	15	32	69
K ₁	58.333	70.667	67.667					
K ₂	84.333	71.333	76.667					
K ₃	74.000	74.667	72.333					
R	26.000	4.000	9.000					

表 5 正交试验结果数据方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
A	1028.222	2	37.314	19	*
B	27.556	2	1.000	19	
C	40.222	2	1.460	19	
D	121.556	2	4.411	19	
误差	27.560	2			

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$, $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

实验结果见表 5。由表 5 直观分析结果可知,龙血竭巴布剂基质配方中各因素对巴布剂的影响程度依次为 $A>D>C>B$, 即 $NP-700>CMC-Na>甘油>甘羟铝$, 龙血竭巴布剂的最佳基质配方为 $A2B3C2D1$ 。

2.5 验证实验^[13] 正交试验结果确定龙血竭巴布剂最佳基质处方为 $NP-700$ 5 g, 甘羟铝 0.6 g, 甘油 40 mL, $CMC-Na$ 1.0 g。重复 3 次平行试验, 方法预测性较好。综合评分见表 6。

表 6 平行试验及结果

	实验号	综合评分
$A2B3C2D1$	1	89
	2	92
	3	94
	平均值	91.67

平行实验结果与正交试验结果评分具有一致性,表明此处方优化实验具有可行性,工艺路线较稳定。

3 讨论

巴布剂的处方基质复杂, 单因素试验结果显示, 构成巴布剂的主要因素为骨架材料、增粘剂、交联剂和保湿剂, 处方基质配比及制备工艺对于制剂的成型性和黏附力都起着关键作用^[14]。骨架材料预实验中选择聚乙烯醇, 膏体韧性较强, 黏性差, 与皮肤亲和力较弱。将 $NP-700$ 少量多次加入甘油中, 充分混合溶解, 随着用量增大, 初黏力也不断增加, 但是用量过多, 交联过程中内聚力逐渐增强, 搅拌过程易成团, 涂布困难。单因素实验中间联剂选择氢氧化铝, 交联速度快, 膏体不能充分交联, 涂布时间受限。甘羟铝作为交联剂, 锻和时间相对延长, 能够与基质充分混合, 涂布时间可控, 若过量使用, 反应时间明显延长, 基质流动性增加, 涂布时容易溢出背衬层。保湿剂甘油使用量较

小时, 基质光泽度、柔韧度、皮肤亲和力较差, 超过 40 mL 时, 在搅拌过程中出现大量气泡, 基质混合不均匀, 膏体难于涂布。增黏剂初始选择聚乙烯吡咯烷酮, 随着用量的增大, 初黏力逐渐增强, 但基质渗布性明显增加, 膏体无光泽感和黏性, 不能黏贴于皮肤。 $CMC-Na$ 作为增黏剂, 随着用量增加, 基质的内聚力和持黏力明显增强, 皮肤追随性和剥离度良好, 过量使用, 在剥脱实验中基质残留量增加, 膏体持黏力大于内聚力, 膏体揭贴困难。

龙血竭含有多种化学成分, 主要为黄酮类、苷类和酚类等化合物, 研究中的龙血竭为乙醇提取物^[15], 由于乙醇对于皮肤刺激性较明显, 根据龙血竭的溶解情况选择对皮肤伤害性低且易促进药物透皮吸收的溶剂, 来提高人体对药物的吸收率。溶解后的龙血竭 pH 值为酸性, 加入骨架材料和交联剂后 pH 逐渐变为中性, 基质的配方选择, 需要综合考虑加入龙血竭后基质的稳定性、成型性及膏体 pH 值的变化是否对皮肤造成刺激^[16]。工艺制备过程中, 将龙血竭溶液和基质溶合, 基质辅料的加入顺序也会影响膏体成型及皮肤感官性。酒石酸少量多次加入可以使基质充分混合, 交联时间延长, 膏体涂布过程不易断条, 确保涂布质量。交联时间及膏体锻和时间明显缩短, 交联不充分, 搅拌过程困难易成团, 涂布较困难。制备过程中, 膏体交联搅拌过程中需要控制速度, 搅拌过快, 易破坏高分子基团及分子之间的网状结构, 膏体黏性和内聚力降低, 空气容易进入膏体产生气泡, 影响基质均匀性和外观。搅拌速度太慢, 膏体延展性降低, 基质的流动性增加, 部分膏体易成团, 不易涂布, 膏体均匀度差, 制备过程困难。基质涂布结束后, 需将巴布剂在洁净的环境中室温放置 24 h 以上^[17], 若放置时间短, 在与皮肤粘贴后, 黏性下降, 反复使用率降低, 而且药物未能和基质充分溶合, 会在皮肤上残留较多药物, 掉药严重。

巴布剂的质量评价目前没有一个完善的评分标准^[18], 本实验根据 2020 版《中国药典》中巴布剂的黏附力测定法及相关文献, 将初黏力、持黏力、感官指标纳入综合评分。优化处方配比, 选择合适的制备工艺, 验证试验结果表明研究工艺路线稳定可行。

巴布剂是从我国传统的外用贴敷剂经过加工演变过来的剂型。从黑膏药到泥罨剂, 延续到现在流行

的以亲水性良好、皮肤亲和力高、对人体刺激少的外用透皮制剂。根据巴布剂的特点,国外的一些实验室尝试将脂质体、固体分散物、微乳化技术与外用透皮贴剂相结合用于巴布剂的制作^[19],来解决中草药成分复杂,人体吸收差等缺点,这些都是巴布剂发展的重要方向。国内的透皮制剂市场上,巴布剂的市场份额占比较低,生产技术上还不是很成熟,没有一个完整的生产工艺路线。中药巴布剂缺乏统一、科学的制剂质量检测指标和方法,只是通过综合感官和仪器测试指标进行评价^[20],感官指标主观性强,个体差异大,由于仪器检测类别不同,测量指标也不同,因此生产出的巴布剂品种质量差异较大。国内的一些高分子化学材料与辅料品种规格较为单一,整体质量相对不高,制约了国内中药巴布剂的产业化发展。由于国内外中药需求逐渐增加,化学制剂的研究成本增大、毒副作用日趋明显及人类回归自然的趋向日益突出,中药新剂型的发展必将进一步推动中药国际化的进程。随着科学技术的不断发展,经皮给药技术将成为与口服剂、注射剂并重的三大给药途径之一,而传统中药剂型研究与改革将是一个有着广阔前途的技术领域。巴布剂与口服制剂相比,无肝脏首过效应,不易被胃肠道蛋白酶降解;与软膏剂相比,给药剂量准确,吸收面积固定,血药浓度稳定;与传统膏药相比,不易引起皮肤过敏,对皮肤刺激性较小,而且巴布剂的载药量较大,适合中药及复方中药材的提取物制作,生物利用度高、起效快、可反复揭贴、无疼痛刺激等优点,还可以与其它缓释制剂、控释制剂及靶向制剂相结合制成新型的透皮缓释制剂^[21]。外用透皮制剂直接作用于患处,药效迅速可控,药效明显。中药透皮给药系统与经络理论结合,利用新型制剂技术,将会使巴布剂有更好的发展。

参考文献:

- [1] 张荣平,王兴红,赵荣华,等. 南药研究系列丛书-龙血竭[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:1-4.
- [2] 马乃荣,陈梅,姜婷婷,等. 龙血竭剂型的研究进展[J]. 当代医学,2017,23(31):175-178.
- [3] 陆继伟,夏晶,仇佳思,等. 贴膏剂黏着力测定法研究[J]. 中成药,2016,38(2):309-314.
- [4] 姜旭,王宇卿. 复方青风藤巴布剂基质处方的优化[J]. 中成药,2017,39(9):1943-1947.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:143.
- [6] 梁劲康,黎婉婉,胡巧红,等. 三子巴布剂基质配方优化与体外释放特性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):18-23.
- [7] 富志军,祝星,陈笑. 挥发油包合对温脐巴布剂质量的影响[J]. 中成药,2014,36(10):2083-2087.
- [8] 许慧春,杨真真. 熏洗3号方巴布剂成型工艺的研究[J]. 海峡药学,2019,31(8):19-21.
- [9] 范名月,罗杰,刘勇庆,等. 消肿止痛中药巴布剂基质的筛选[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2017,26(4):314-317.
- [10] 胡俊杰,张宝徽,王桂红,等. 正交试验优选黄地巴布剂的基质处方[J]. 湖北中医药大学学报,2014,16(6):48-51.
- [11] 史亚军,袁普卫,王卉,等. 星点设计-效应面优选消肿巴布剂的制备处方及初步临床疗效评价[J]. 中药材,2014,37(9):1663-1667.
- [12] 林欣媛,杨转转,储晓琴,等. 正交试验优选复方青风藤巴布剂的提取工艺[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(1):85-88.
- [13] 石聪,王东凯,张荣平,等. 龙血竭涂膜剂制备工艺研究及临床应用[J]. 河北医科大学学报,2019,40(2):208-212.
- [14] 张斯杰,刘力,郭建博,等. 交联水凝胶基质的中药巴布膏剂制备[J]. 中国现代中药,2015(6):587-589.
- [15] 孙晶,庞道然,郑姣,等. 龙血竭的药理、临床及质量控制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(11):1445-1447.
- [16] 李丹,惠瑞,胡咏武,等. 血竭提取物对成纤维细胞增殖及合成透明质酸的影响[J]. 中华整形外科杂志,2015,31(1):53-57.
- [17] 朱春赞,张娣丹,张永太,等. 雷公藤多苷凝胶膏剂的处方优化[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12):16-18.
- [18] 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.
- [19] 宋立华,刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):133-136.
- [20] 韩铁军,刘欣,熊玮,等. 中药远红外巴布剂的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(12):2923-2924.
- [21] 柯愈诗,张纯芳,裴玲燕,等. 中药新型外用制剂研究述评[J]. 中医学报,2018,33(5):835-839.