

Box-Behnken 优化痹痛宁凝胶膏剂基质处方研究

李 智¹, 于金英^{2,3}, 蒋 瑶³, 严倩茹², 王云红³, 韩 丽², 秦 剑⁴, 杨荣平^{2,3*}¹成都第一骨科医院, 成都 610031; ²成都中医药大学, 成都 611137;³重庆市中药研究院, 重庆 400065; ⁴重庆市食品药品检验所, 重庆 401121

摘要: 利用 Box-Behnken 设计, 以初黏力为评价指标, 对凝胶膏剂处方进行优选。优选出痹痛宁凝胶膏剂基质的最佳处方为聚丙烯酸钠: 高岭土: 甘氨酸铝: 柠檬酸 = 1.1: 1.3: 0.09: 0.14, 最佳处方的初黏力平均值为 3.30 cm, 与预测值的平均相对误差为 2.30%。表明 Box-Behnken 设计适用于痹痛宁凝胶膏剂基质的优化, 优化出的最佳处方具有较好的初黏力, 为痹痛宁凝胶膏剂的开发奠定了基础。

关键词: Box-Behnken 设计; 凝胶膏剂; 处方

中图分类号: R944.2⁺1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.02.006

Optimization of Matrix Recipe of Bitongting Cataplasm by Box-Behnken Design

LI Zhi¹, YU Jin-ying^{2,3}, JIANG Yao³, YAN Qian-ru², WANG Yun-hong³, HAN Li², QIN Jian⁴, YANG Rong-ping^{2,3*}¹Number One Orthopedic Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China; ²Chengdu University of Traditional ChineseMedicine (TCM), Chengdu 611137, China; ³Chongqing academy of Chinese Traditional Materia Medica, Chongqing 400065, China;⁴Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401121, China

Abstract: Taking the early adhesion as evaluation indexes to optimize the prescription of Bitongting Cataplasm by Box-Behnken design. The optimal ratio of the prescription of Bitongting Cataplasm was as follows: PAAS: Kaolin: Aluminum glycinate: Citric acid = 1.1: 1.3: 0.09: 0.14. The optimal prescription showed that the average value of early adhesion was 3.30 cm, and the average relative error value was 2.30%. The optimal prescription had good early adhesive. It is indicated that Box-Behnken design was suitable for the optimization of Bitongting Cataplasm prescription. This study provided the foundation for the development of new prescription of Bitongting Cataplasm.

Key words: Box-Behnken design; cataplasm; prescription

痹痛宁方由秦艽、青风藤、白芍等中药组成, 具有祛风除湿、活血止痛等功效, 为临床治疗痹症的验方。凝胶膏剂是以亲水性聚合物或亲水性物质为基质的新型外用贴剂, 基质由黏合剂、赋形剂、保湿剂、交联剂、交联调节剂等物质组成, 各组分性质和作用不同, 决定了加入量的差异, 因此, 各种物质的合理配比是制作优良基质的关键^[1]。Box-Behnken 设计是响应曲面法 (response surface methodology, RSM) 中的一种实验设计方法, 近年来被广泛用于生物、化学合成以及药物处方筛选和剂型制备等过程中的实验设计与优化^[2-4]。该设计既能考察各个因素对效应的影响以及各影响间的交互作用, 也可以进行各

个因素的最优化, 比单因素考察全面客观。因而, 本研究以外观膏体均匀性、涂展性、膜残留性、渗出度、皮肤追随性为评价指标对基质处方进行初步筛选, 又利用 Box-Behnken 设计, 以初黏力为评价指标, 优选出最佳基质处方。

1 仪器与材料

凝胶膏剂涂布机 (自制); JJ-1 增力电动搅拌器 (金坛市富华仪器有限公司); BS224S (万分之一, 北京赛多利斯科学仪器有限公司); DGG-9240 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海森信实验仪器有限公司)。

聚丙烯酸钠 (广东中盛生物科技有限公司); 卡波姆 (廊坊聚通化工有限公司); 甘氨酸铝 (上海森磊化工有限公司); 聚乙烯醇 (成都市科龙化工试剂厂); 羧甲基纤维素钠 (成都市科龙化工试剂厂); 明胶 (天津市大茂化学试剂厂); 甘油 (重庆川东化工

收稿日期: 2014-03-24 接受日期: 2014-07-03

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (2011xyc-05)

* 通讯作者 Tel: 86-23-89029068; E-mail: yangrp@cqacmm.com

有限公司);柠檬酸(重庆川东化工有限公司);酒石酸(重庆化学试剂厂);高岭土(上海市奉贤奉城试剂厂)。

2 实验方法

2.1 评价指标的测定方法与标准

2.1.1 初黏力测定

凝胶膏剂基质应具有一定的黏性,才能固贴于皮肤之上释放药物。目前对于凝胶膏剂黏性的评价有初黏力、黏结力、持黏力等,结合实验室现有的条件,选择初黏力为为主要考察指标。本研究参考美国压敏胶带协会 PSTC-6 法——滚球斜面停止法^[5]测定其初黏力。即滚球从一光滑斜面上滚下,经过水平放置的凝胶膏表面,测定滚球在凝胶膏面的滚动距离,判定凝胶膏的黏性大小,滚动距离越小,黏性越大,如图 1 所示。每个样品测定 5 次,以平均值计算。经过预实验筛选,斜面以倾斜角 30°为宜,滚球以 10 号小球,直径为 7.144 mm,重量为 1.50 g 为宜。

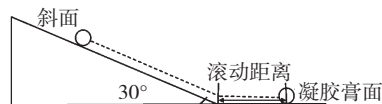


图 1 滚球平面停止法测定初黏力示意图

Fig. 1 Schematic diagram of rolling ball method for the determination of early adhesion

2.1.2 感官指标评分

1)膏体形状:膏体均匀、无颗粒状胶团、无杂斑,满分 5 分;2)残留性:膏体揭除后,无残留、膏面不破裂,满分 5 分;3)涂展性:涂布容易完成,满分 5 分;4)渗出度:膏剂胶浆趁热涂布,背面无渗出,满分 5 分;5)皮肤追随性:手指触摸黏性适中,贴于手腕部,用力甩 5 下不脱落,满分 5 分。

2.2 凝胶膏剂基质的制备

取适量聚丙烯酸钠(PAAS),甘油分散后均匀加入适量水,溶胀均匀;聚乙烯醇(PVA)、卡波姆、明胶、羧甲基纤维素钠直接分散于水溶液中,水浴加热使其溶胀均匀;高岭土直接加入溶解好的明胶、聚乙烯醇溶液,搅拌均匀;AlCl₃或甘羟铝少量甘油分散,加入浸膏中搅拌均匀;柠檬酸或酒石酸溶于水配成水溶液。按设计顺序将各种溶液依次加入,混匀,60℃、100 rpm 搅拌 20 min,调节涂布厚度为 2.5 mm,涂于无纺布上,60℃烘干,剪裁成 7 cm × 10 cm 大小,即得。制备的膏体均匀性、涂布性较佳。

3 实验结果

3.1 基质处方及加入顺序的筛选及结果

根据各组分的性质及在凝胶膏剂中的作用,结合文献方法,对基质处方及加入顺序进行筛选研究,各组分按“2.2”项下处理,实验安排及结果如表 1,对成型基质进行综合感官评分,结果如表 2。

表 1 痹痛宁凝胶膏剂基质处方初步筛选实验安排

Table 1 Preliminary screening tests of matrix recipe of Bitongting Cataplast

处方 Prescription	A 相 A phase	B 相 B phase	C 相 C phase	D 相 D phase	E 相 E phase	加入顺序 Join order
1	PAAS	明胶	高岭土	CMC-Na	浸膏	(B-C)-(D-E)-A
2	PAAS	高岭土	甘氨酸铝	柠檬酸	浸膏	B-(C-E)-A-D
3	PAAS	高岭土	甘氨酸铝	柠檬酸	浸膏	B-(C-E)-A-D
4	PAAS	卡波姆	AlCl ₃	柠檬酸	浸膏	B-(C-E)-A-D
5	PAAS	PVA	甘氨酸铝	酒石酸	浸膏	B-(C-E)-A-D
6	PAAS	PVA、高岭土	甘氨酸铝	柠檬酸	浸膏	PVA-(C-E)-高岭土-A-D
7	PVA	卡波姆	甘氨酸铝	酒石酸	浸膏	B-(C-E)-A-D
8	PAAS	卡波姆(调 PH 至 7)	甘氨酸铝	酒石酸	浸膏	B-(C-E)-A-D

注:①A 相-黏合剂,B 相-赋形剂,C 相-交联剂,D 相-交联调节剂,E 相-复方浸膏;

②括号表示先混合均匀,然后再按照顺序加入。

Note:①A phase-Adhesive,B phase-Excipient,C phase-Crosslinking agent,D phase-Crosslinking regulator,E phase-Compound extract.

②Brackets indicate mixing first, and then add in sequence.

表2 痹痛宁凝胶膏剂基质处方初步筛选研究结果

Table 2 Results of preliminary screening tests of matrix recipe of Bitongting Cataplasm

处方 Prescription	评价指标 Evaluation index					总分 Total score
	膏体均匀性 Paste traits (score)	残留性 Residue (score)	涂展性 Ductility (score)	渗出度 Penetrine (score)	皮肤追随性 Skin adhesive ability (score)	
1	4	1	4	0	1	10
2	4	5	4	4	5	22
3	4	2	2	2	1	11
4	4	3	1	4	2	14
5	3	3	3	4	4	17
6	4	5	4	4	5	22
7	3	4	4	0	2	13
8	3	4	3	3	3	16

表2结果显示,处方2与处方6综合评分较高,各项评价指标较优。由于两处方的组成较为相似,处方6比处方2多了辅料PVA,因此以处方6为基础,优化处方中各辅料的用量。

3.2 Box-Behnken 试验设计-效应面法优化处方

在前期实验的基础上,采用 Box-Behnken 设计,

选择 PAAS(X_1)、高岭土(X_2)、PVA(X_3)、甘氨酸铝(X_4)、柠檬酸(X_5)为考察对象,以初黏力为评价指标对基质处方进行优化。采用 Design-Expert 8.0 软件安排试验,考察因素与水平见表3,按“2.3”项下方法制备凝胶膏剂基质,并测定其初黏力,结果见表4。

表3 Box-Behnken 设计中的因素与水平

Table 3 Factors and levels in the Box-Behnken design

水平 Level	因素 Factor				
	PASS(X_1) PASS(X_1)	高岭土(X_2) Kaolin(X_2)	PVA(X_3) PVA(X_3)	甘氨酸铝(X_4) Aluminum glycinate(X_4)	柠檬酸(X_5) Citric acid(X_5)
-1	0.5	0.5	0	0.05	0.05
0	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1
1	1.5	1.5	1.0	0.15	0.15

表4 实验设计与结果

Table 4 Results of Box-Behnken experiments

试验号 No.	水平 Level					初黏力 Early adhesion (cm)
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	
1	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94
2	0.5	1.0	0.5	0.1	0.05	12.02
3	1.5	0.5	0.5	0.1	0.1	6.08
4	1.0	1.5	0.5	0.15	0.1	7.18
5	1.0	1.0	1.0	0.1	0.15	6.36
6	1.0	1.0	0	0.05	0.1	6.26
7	1.0	1.0	0	0.15	0.1	12.74
8	1.5	1	0.5	0.1	0.05	7.14

9	1.0	0.5	0.5	0.05	0.1	8.84
10	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94
11	1.0	1.0	0.5	0.15	0.05	13.12
12	1.0	1.0	0.5	0.15	0.15	10.32
13	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94
14	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94
15	0.5	1.0	0	0.1	0.1	7.18
16	0.5	1.5	0.5	0.1	0.1	7.02
17	1.0	1.5	0.5	0.05	0.1	5.96
18	1.5	1.0	1.0	0.1	0.1	6.80
19	1.0	1.0	0	0.1	0.15	3.62
20	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94
21	1.0	1.5	0.5	0.1	0.05	10.18
22	1.0	1.0	1.0	0.1	0.05	9.08
23	1.0	0.5	1.0	0.1	0.1	6.46
24	1.0	1.5	1.0	0.1	0.1	7.18
25	1.0	1.0	1.0	0.05	0.1	6.84
26	1.0	1.0	0	0.1	0.05	11.18
27	0.5	1.0	0.5	0.15	0.1	12.32
28	1.0	1.0	0.5	0.05	0.05	7.16
29	1.0	0.5	0	0.1	0.1	5.06
30	0.5	1.0	0.5	0.1	0.1	12.60
31	1.0	1.0	0.5	0.05	0.15	6.32
32	1.5	1	0	0.1	0.1	5.62
33	0.5	1.0	1.0	0.1	0.1	9.22
34	1.0	0.5	0.5	0.1	0.15	6.18
35	1.5	1.0	0.5	0.1	0.15	7.32
36	1.0	1.5	0.5	0.1	0.15	7.24
37	1.0	0.5	0.5	0.1	0.05	8.14
38	0.5	0.5	0.5	0.1	0.1	7.22
39	0.5	1.0	0.5	0.05	0.1	5.60
40	1.0	1.5	0	0.1	0.1	3.86
41	1.5	1.0	0.5	0.05	0.1	4.72
42	1.5	1.0	0.5	0.15	0.1	6.34
43	1.0	1.0	1.0	0.15	0.1	7.10
44	1.0	0.5	0.5	0.15	0.1	6.68
45	1.5	1.5	0.5	0.1	0.1	6.82
46	1.0	1.0	0.5	0.1	0.1	10.94

3.3 数据处理

按照 Box-Behnken 设计的要求,采用 Design-Expert8.0 软件对数据采用 Linear、2FI、Quadratic、

Cubic 等不同模型拟合处理,以模型拟合方程中的 P 值及 R^2 为判断标准选择合适的模型,见表 5。

表5 Design-Expert 软件数据分析结果

Table 5 Analysis of data by Design-Expert software

模型类型 Model type	P 值 P value	R ²
Linear	0.0085	0.3117
2FI	0.2196	0.4082
Quadratic	0.0013	0.7449
Cubic	0.0011	0.9616

Linear 模型拟合方程中 $P = 0.0085 < 0.01$, 有极显著性差异, 但是 $R^2 = 0.3117$, 模型不显著; 2FI 模型拟合方程中 $P = 0.2196 > 0.05$, 无显著性差异, 且 $R^2 = 0.4082$, 模型不显著; Quadratic 模型拟合方程, $P = 0.0013 < 0.01$, 有极显著性差异, $R^2 = 0.7449$, 模型拟合不够理想; Cubic 模型拟合方程 $P = 0.0011 < 0.01$, 有极显著性差异, 且 $R^2 = 0.9616$, 模型拟合度高、模型理想。故对数据进行 Cubic 模型拟合, 设置一定的 P 值水平, 将 $P > 0.05$ 的项进行剔除, 分析结果见表 6, 简化后的拟合方程为: $Y = 10.67 - 1.75X_1 + 0.049X_2 + 0.22X_3 + 2.09X_4 - 0.65X_5 + 0.24X_1X_2 - 1.28X_1X_4 + 0.85X_2X_4 - 1.56X_3X_4 + 1.21X_3X_5 - 1.43X_1^2 - 2.59X_2^2 - 2.22X_3^2 - 1.14X_4^2 + 1.41X_1X_2^2 - 3.32X_2^2X_4 - 1.92X_3^2X_5$ ($P < 0.0001$, $R^2 = 0.8496$)。

从上表可以看出, X_1 、 X_4 对凝胶膏剂的粘性有极显著性影响, X_1X_4 、 X_3X_4 之间有显著的交互作用,

表6 拟合模型方差分析

Table 6 ANOVA of Cubic Model

种类 Kind	F 值 F value	P 值 P value
模型	9.31	<0.0001
X_1	24.06	<0.0001
X_2	0.025	0.8758
X_3	0.51	0.4823
X_4	34.21	<0.0001
X_5	3.30	0.0799
X_1X_2	0.14	0.7066
X_1X_4	4.26	0.0485
X_2X_4	1.87	0.1824
X_3X_4	6.33	0.0179
X_3X_5	3.83	0.0602
X_1^2	12.66	0.0014
X_2^2	41.47	<0.0001
X_3^2	30.43	<0.0001
X_4^2	8.05	0.0084
$X_1X_2^2$	3.93	0.0572
$X_2^2X_4$	10.59	0.0030
$X_3^2X_5$	7.25	0.0118

X_3X_5 之间也有微弱的交互作用。由于三维图仅能表示效应与其中 2 个因素的关系, 因此将另外 3 个因素置为中心值, 以拟合的目标函数为模型, 绘制等

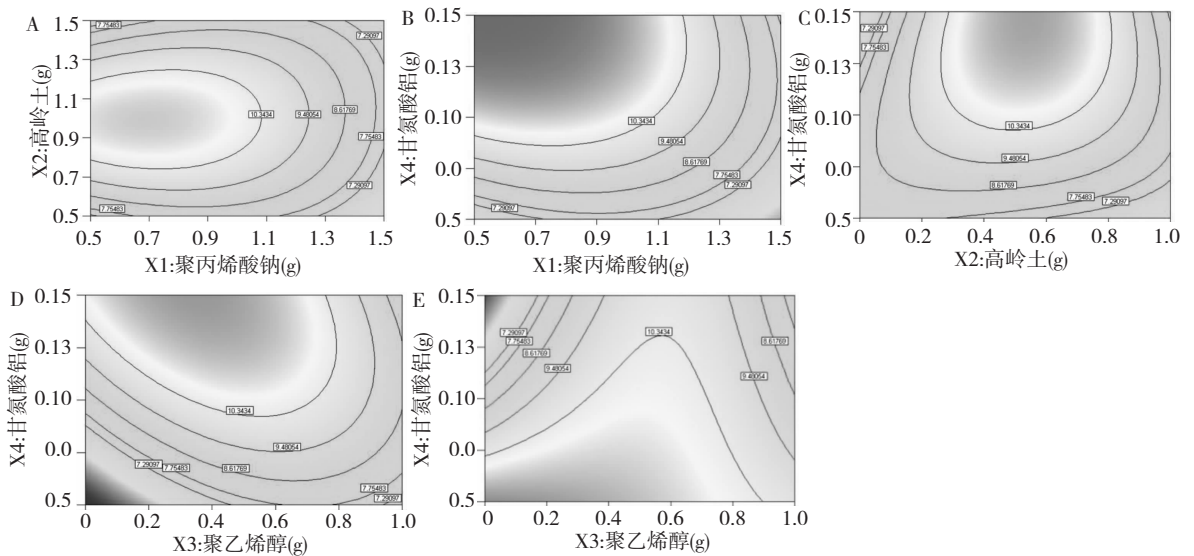


图2 因素 X_1 与 X_2 (A)、 X_1 与 X_4 (B)、 X_2 与 X_4 (C)、 X_3 与 X_4 (D)、 X_3 与 X_5 (E) 的等高线图

Fig. 2 Contour plots of X_1 and X_2 (A), X_1 and X_4 (B), X_2 and X_4 (C), X_3 and X_4 (D), X_3 and X_5 (E)

高图,见图 2。以 Y 值在 7.2914 范围内为目标函数,由等高线图得 PAAS (X_1)、高岭土 (X_2)、PVA (X_3)、甘氨酸铝 (X_4) 及柠檬酸 (X_5) 的最佳用量范围分别为 $X_1:0.50 \sim 0.73, 1.10 \sim 1.50; X_2:0.50 \sim 0.88, 1.08 \sim 1.50; X_3:0 \sim 0.44, 0.95 \sim 1.0; X_4:0.050 \sim 0.095; X_5:0.115 \sim 0.15$ 。

3.4 效应面优化预测及验

本实验在较优取值区域的基础上,结合节约辅料、较小成本成本及 Design-Expert8.0 软件给出的解决方案,优选出痹痛宁凝胶膏剂最佳基质处方:PAAS1.1 g、高岭土 1.3 g、甘氨酸铝 0.09 g、柠檬酸 0.14 g。按此处方制备了 3 批痹痛宁凝胶膏剂基质,进行初黏力测定,计算实测值与预测值之间的误差,如表 7 所示,结果表明实测值与预测值的误差在 5% 之内,表明本实验建立的数学模型可用来预测痹痛宁凝胶膏剂基质总评指标。

表 7 预测值与实测值的比较

Table 7 Comparison of predicted value and actual value of matrix

响应面 Response surface Y	预测值 Predicted value(cm)	实测值 measuredvalue(cm)	误差 Error(%)
		3.30	2.37
Y	3.38	3.26	3.55
		3.34	1.18

3.5 处方基质载药量的考察

凝胶膏剂基质的载药量亦影响制剂的性能,若载药量过小,因单位面积含药量小而需要较大的给药面积,造成基质的浪费。本研究在优选出的基质基础上,对痹痛宁凝胶膏剂的最大载药量进行了考察,结果如表 8 所示。

表 8 不同载药量对凝胶膏剂性能的影响

Table 8 Effects of different loading amount of drug on the performance of Cataplast

浸膏量 Extract amount(g)	外观性状及黏附性能 Appearance and adhesion properties
4	膏体色泽均一、细腻,无漏膏,气泡较少,皮肤追随性较好,无残留
6	膏体色泽均一、细腻,无漏膏,气泡较少,皮肤追随性好,无残留
8	膏体色泽均一、细腻,稍有漏膏,气泡较少,皮肤追随性差,稍有残留

表 8 表明,优选出的基质中加入 6 g 浸膏所制备出的痹痛宁凝胶膏剂均一、细腻,气泡较少,皮肤追

随性好,因此优选出的基质可承受 6 g 以内的浸膏。

4 讨论

凝胶膏剂的基质的性能决定着凝胶膏剂的黏着性、舒适性、物理稳定性等特征,因此基质处方研究是凝胶膏剂研究的基础,也是凝胶膏剂研究的关键技术^[6]。同时,基质制备过程中各组分的加入顺序,搅拌的时间及温度和速度,对基质性能也有一定的影响。因此,基质配方合理,制备过程恰当,是制备出好基质膏体的关键。

基质处方对基质性能的影响:痹痛宁凝胶膏剂为交联型凝胶膏剂,其基质处方中,聚丙烯酸钠、甘氨酸铝的用量对初黏力有极显著性影响。聚丙烯酸钠是构成痹痛宁凝胶膏剂亲水性凝胶骨架形体的基本物质,与初黏力起正相关的作用,随着其用量的增加,凝胶膏剂黏和外观性能渐好。甘氨酸铝为交联剂,提供 Al^{3+} 与高分子化合物聚丙烯酸钠交联,形成网状结构,产生凝胶,形成交联型基质,交联剂用量不足,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。

基质制备过程对基质性能的影响:基质的制备过程中,搅拌时间和速度要适当,时间过长或搅拌速度过快,易入大量气泡,且持续的剪切力会破坏膏体形成的氢键而使黏性下降;反之则膏体不易混匀。温度一般不宜高于 80 °C,温度高,膏体形变较快,虽易混合均匀,但会使膏体的黏性下降。膏体制备完成 6 h 后,膏体开始交联、弹性增强,因此涂布应在膏体制备完成后 0 ~ 6 h 内完成。制备成型的痹痛宁凝胶膏剂于 60 °C 下烘干,膏体性能良好。

本实验采用 Box-Behnken 设计-效应面优化法对凝胶膏剂基质成型影响较大的因素进行优化,优选基质处方,并确定了最佳制备工艺,为痹痛字方的开发应用提供参考,为其下一步临床的应用奠定基础。

参考文献

- Zheng JM (郑俊民). Transdermal Drug Delivery Formulations. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- Wu YF (伍永富), Wu PJ (吴品江), Wei P (魏萍), et al. Optimization of preparation for cyanidenon- β -cyclodextrin inclusion compound by Box-Behnken design and response surface method. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 7: 1094-1099.