

复方活血凝胶贴膏剂基质处方及制备工艺研究

陈双辉 杨芳乙 卢 尚 叶甲刚 刘 斌

湖南九典制药股份有限公司 湖南浏阳 410331

【摘要】目的 对传统基质处方及制备工艺进行优化, 实现活血化瘀膏线复方活血凝胶贴膏的改制。**方法** 基于单因素试验, 选择初黏力、持黏力等指标, 将聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、甘羟铝、酒石酸等用量作为因素, 采用正交试验法对基质处方进行优化, 分析其制备工艺。**结果** 优选出的基质处方包括聚丙烯酸钠、CMC-Na、甘羟铝、酒石酸, 剂量分别为 2g、0.12g、0.3g 和 0.05g。**结论** 优选基质处方及制备工艺的可靠性较强, 黏附力佳, 性状良好, 明显优于原处方, 能够弥补原处方渗透性不佳等问题。

【关键词】 复方活血凝胶贴膏剂; 基质处方; 制备工艺

【中图分类号】 R284.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1002-3763 (2022) 04-005-02

复方活血膏是临床常用中药制剂, 由活血化瘀药方改制而成, 方中组成包括三七、桃仁、制川乌等, 具有活血化瘀、通经止痛的功效。但是原药方的药味繁多, 使用过程中需要将药材粉碎, 采用米醋等调敷, 存在诸多不便, 且剂量不准确, 黏附力不佳, 对疗效造成影响^[1]。基于此, 本研究对基质处方及制备工艺进行优化, 在原有药方基础上减少药味, 提取有效组分, 制备复方活血凝胶贴膏剂, 实现对用药剂量的有效控制, 且可以反复黏贴, 值得推广应用。

1 仪器及材料

1.1 材料

选择聚丙烯酸钠、酒石酸、甘羟铝、甘油、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、三七、制川乌、桃仁、氨基甲酸乙酯等。

1.2 仪器

电子天平、持黏力测试仪、初黏力测试仪、高效液相色谱仪等。

2 方法及结果

2.1 制备提取液

取血竭 100g, 三七 100g, 制川乌 100g, 桃仁 100g, 以 8 倍量 70% 乙醇回流提取, 次数为 2 次, 每次时间 1h, 合并提取液, 滤过, 浓缩至 1ml 为原药材的 1g, 备用。

2.2 制备凝胶贴膏剂

在甘油中加入甘羟铝、聚丙烯酸钠, 均匀搅拌, 得到 A 相。将卡波姆、CMC-Na 充分溶于水肿, 得到 B 相。酒石酸溶于少量水中, 得到 C 相。在 B 相中加入 C 相, 充分混匀, 得到 D 相。在 D 相中加入药液, 与 A 相充分混匀, 涂布在无纺布背衬上, 使用保护膜, 密封保存。

2.3 评价方法

对凝胶膏剂的质量进行评价, 主要从感官指标、理化指标及生物学指标等方面进行评价。使用初黏力、持黏力、剥离强度等具体指标作为感官评价。本次研究将初黏力、持黏力作为主要指标, 权重各 40%, 涂布性、追随性、均匀性等指标权重共 20%。黏力测定方法使用《中国药典》中的测定方法。

2.4 单因素试验

固定基质中其他成分用量保持不变, 将 1 种成分的用量改变, 按照相应方法制备凝胶贴膏剂。将感官评价作为评价指标, 选择各因素中的最佳用量范围。试验结果如表 1 所示。通过结果可知, 各基质最佳用量范围为: 聚丙烯酸钠 1~2g, CMC-Na 0.08~0.12g, 甘羟铝 0.1~0.3g, 酒石酸 0.05~0.15g。

2.5 正交试验

结合单因素试验结果, 明确指标为初黏力、持黏力及感官

评价。通过正交表进行试验, 对聚丙烯酸钠、CMC-Na、甘羟铝以及酒石酸的用量进行分析, 分别用 A、B、C、D 表示。对综合评分进行分析。综合评分为初黏力、持黏力、感官评价之和。结果如表 2 所示。

表 1: 单因素试验结果

辅料类型	用量 (g)	详细评分 (分)				感官评分 (分)
		涂布性	均匀性	追随性	膜残留	
聚丙烯酸钠	1	3	5	5	3	16
	2	4	5	4	5	18
	3	3	3	4	5	15
	4	0	0	0	0	0
CMC-Na	0.06	3	5	3	5	16
	0.08	4	5	4	5	18
	0.10	5	5	3	4	17
	0.12	3	5	5	4	17
甘羟铝	0.1	3	5	4	5	17
	0.2	4	5	4	5	18
	0.3	4	4	3	5	15
	0.4	2	3	2	5	12
酒石酸	0.05	4	5	4	5	18
	0.1	5	4	5	4	18
	0.15	4	5	4	5	18
	0.2	3	3	4	5	15

表 2: 正交试验因素水平

水平	因素			
	A/g	B/g	C/g	D/g
1	1	0.08	0.1	0.05
2	1.5	0.10	0.2	0.1
3	2	0.12	0.3	0.15

2.6 结果及数据分析

通过表 3 中 R 值的分析可知, 四个因素对凝胶贴膏剂成型的影响大小为 A > D > C > B, 且 A3 > A2 > A1, D1 > D3 > D2, C3 > C2 > C1, B3 > B2 > B1。所以选择 A3B3C3D1 作为最佳处方, 优选出的基质处方包括聚丙烯酸钠、CMC-Na、甘羟铝、酒石酸, 剂量分别为 2g、0.12g、0.3g 和 0.05g。

2.7 试验验证

使用优选的最佳处方配比, 将其放大 10 倍量, 采用相应方法制备 3 批复方活血凝胶贴膏剂, 按照评价方法对初黏力、持黏力及感官评价进行分析。

首先, 进行体外透皮释放试验。使用 Franz 扩散池, 释放

介质选择大鼠腹部皮肤，将其放置在扩散池和接收池之间，角质层与扩散池相对，将药物紧贴于角质层的表面，采用铁夹进行固定。将 37℃ 预热的 40% 乙醇生理盐水注入接收室，放入一颗磁搅拌子。接收系统放置在 37℃ 环境下水浴，合理调节转速，避免边缘效应。试验开始后每小时进行 1 次取样，共进行 12 次，取 1ml 接收液并补充剂量相同的等温空白接收液。

其次，制备离体鼠皮。选择雄性 SD 大鼠，采用氨基甲酸乙酯麻醉致死，取下腹部皮肤，脱毛膏去毛处理，取出皮下脂肪及黏液组织，使用生理盐水反复冲洗，涂少量甘油，使用锡纸包起来，冷藏以作备用。

最后，检测接收液中血竭素的含量。精准称取血竭素高氯盐 1.67mg，甲醇定容至 25ml，通过稀释产生不同浓度；取 10 μL 注入高效液相色谱仪，横坐标为浓度，纵坐标为峰面积，进行标准曲线的绘制，通过计算得到回归方程与线性范围。通过高效液相色谱法对试品血竭素含量进行检测。

通过结果可知，3 批放大制备的复方活血凝胶贴膏综合评分显著高于正交试验值，说明优选结果理想，具有良好的重复性，实现优化目标。且药物与基质具有良好的相容性，黏附性较强，能够反复黏附在皮肤，为临床应用提供便利。

3 讨论

前期实验阶段，将一定量的高岭土加入基质，将其作为填充剂，膏体的硬度得到明显提高，但是该方法导致其黏性下降明显，无法黏钢球，必然会对药物分子从内部向表面的扩散造成影响。所以本次研究中处方中并未添加填充剂。

基质处方对凝胶贴膏剂质量有直接影响，单因素研究结果显示，聚丙烯酸钠、甘羟铝、酒石酸、CMC-Na 的用量对凝胶贴膏剂成型均存在影响。如果聚丙烯酸钠用量不足，会导致膏体硬度不足，进而出现脱膏、烂膏以及膜残留大等问题^[2]。而用量较大则会导致初黏力下降，且涂布困难。甘羟铝作为一种交联剂，和聚丙烯酸钠交联，随着其用量增加，膏体的黏力也会增强。但是仍需要严格控制用量，避免导致交联过度情况。酒石酸为交联调节剂，能够调节膏体的交联速度^[3]。另外，辅料放入顺序也会影响凝胶膏的成型，甘羟铝不溶于水，聚丙烯酸钠在水中易成团，所以二者需要分散在甘油中，作为 A 相；CMC-Na 完全溶胀，作为 B 相。其他混合后与 A 相混合，最终成型。

本次研究实现对传统复方的改制目标，提取有效组分，优选基质处方、工艺，将活血化瘀方改制为现代贴膏剂，弥补传统方药的不足。

参考文献

[1] 皮凤娟, 张庆莲, 许曾, 等. 红麻凝胶贴膏制备工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(7):49-51.
[2] 胡兆流, 王佛长, 黄诗莹, 等. 正交试验法优选活血消肿凝胶贴膏交联型基质配方与制备工艺 [J]. 中国药业, 2019, 28(21):21-24.
[3] 王玉巧, 周本宏, 张进, 等. 复方伤痛宁凝胶贴膏制备工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(21):32-33.

表 3: 正交试验结果

试验序号	A	B	C	D	得分 (分)			综合评分 (分)
					初黏力	持黏力	感官评价	
1	1	1	1	1	12.5	10	13.5	36
2	1	2	2	2	12	6.5	13.5	32
3	1	3	3	3	14	12.5	17	43.5
4	2	1	2	3	24	15	17	56
5	2	2	3	1	31	22.5	18	71.5
6	2	3	1	2	17	23	18.5	58.5
7	3	1	3	2	34	24	17	75
8	3	2	1	3	24	30	16	70
9	3	3	2	1	30	37.5	17.5	85
K1	111.5	167	164.5	192.5				
K2	186	173.5	173	165.5				
K3	230	187	190	169.5				
R	118.5	20	25.5	27				

(上接第 4 页)

通过体位干预、放松训练与康复锻炼，可有效预防肌肉萎缩、关节挛缩，提高患者肢体协调性^[3]，在改善肌力的同时，还能够提升患者运动功能，改善其生存质量，在此基础上，循序渐进实施日常生活训练，可促进患者日常生活能力恢复，继而改善其预后。

综上，在脑卒中偏瘫患者中实施综合康复治疗，可优化康复疗效，促进神经功能恢复，提升患者生存质量，改善患者运动功能和日常生活状况。

参考文献

[1] 余贡献, 郑宏政. PNF 技术及 Bobath 技术在脑卒中偏瘫患者康复治疗中的效果比较 [J]. 健康研究, 2021, 41(06):699-701+706.

[2] 宋云锋. 脑卒中偏瘫痉挛早期康复治疗中手指点穴对患者肢体运动功能及痉挛症状的改善分析 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(08):1126-1128.

[3] 魏海棠, 彭涛, 杨珺, 等. 基于三维运动分析系统的运动想象疗法在脑卒中偏瘫康复治疗中的应用研究 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(35):173-175.

[4] 冯晴, 余晓峰, 王大鹏, 等. 超声电刺激结合目标设置理念下康复训练治疗对脑卒中偏瘫患者周围神经电生理学和形态学的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(06):57-61.

[5] 陈颖, 郝淑燕, 王丛笑, 等. 早期综合康复治疗对脑卒中偏瘫患者周围神经电生理学和形态学的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(05):658-661.