

杠板归凝胶膏剂的基质处方筛选 及制备工艺研究

【摘要】目的：通过实验设计筛选出杠板归凝胶膏剂的最优基质处方，并测定总黄酮含量及对其进行体外释放度的考察。**方法：**将甘油、聚丙烯酸钠 NP-700、甘羟铝、EDTA-2Na 的用量作为影响因素，以凝胶膏剂的初黏力评分、持黏力评分、感官评价（包括膏体性状、涂展性、膜残留性、渗出性、皮肤追随性）作为指标评价，通过正交设计筛选出最优的基质处方。选取芦丁作为指标成分，以分光光度法测定凝胶膏剂中的总黄酮含量，再以浆碟法对其体外释放度进行考察。**结果：**通过正交试验得出的最佳选择为甘油 15 g、聚丙烯酸钠 NP-700 2.1 g、甘羟铝 0.18 g、EDTA-2Na 0.05 g，平均综合评分为 92.72。凝胶膏剂中总黄酮（以芦丁计）平均含量为 1100 $\mu\text{g/g}$ ，体外释放度考察中总黄酮（以芦丁计）在 360 min 时累积释放百分率可达到 17.60%。**结论** 所制备的杠板归凝胶膏剂具有良好的黏性及皮肤追随性，制备工艺较可靠，稳定性好，总黄酮（以芦丁计）平均含量较低，体外释放度较低。

【关键词】杠板归凝胶膏剂；基质处方；正交试验；体外释放度；分光光度法

Study on Matrix Formulation Screening and Preparation

Process of Polygoni Perfoliati Herba Gel Ointment

[Abstract] Objective: To screen out the optimal matrix prescription of the modified gel paste, determine the content of total flavonoids and investigate its release in vitro by experimental design. **Methods:** The dosage of glycerin, sodium polyacrylate NP-700, hydroxyaluminum and EDTA-2Na were used as influencing factors, and the initial viscosity score, retention viscosity score and sensory evaluation (including paste properties, coating malleability, film residual, exudation and skin followability) of the gel paste were used as indexes to evaluate, and the optimal matrix prescription was selected by orthogonal design. Rutin was selected as the index component, the content of total flavonoids in the gel paste was determined by spectrophotometry, and its release in vitro was investigated by saucer method. **Results:** The optimal selection was glycerol 15 g, sodium polyacrylate NP-700 2.1 g, aluminum glyoxyl 0.18 g, EDTA-2Na 0.05 g, and the average comprehensive score was 92.72. The average content of total flavonoids (rutin) in the gel paste was 1100 $\mu\text{g/g}$, and the cumulative release rate of total flavonoids (rutin) in 360 min was 17.60%. **Conclusion:** The prepared rhizopus gel paste has good viscosity and skin followability, the preparation process is reliable and stable, the average content of total flavonoids (calculated by rutin) is low, and the release degree is low in vitro.

[Keywords] Polygoni Perfoliati Herba gel ointment Matrix formulation
Orthogonal test In vitro release Spectrophotometric method

目 录

1 前言	1
2 仪器与材料	3
2.1 仪器	3
2.2 材料	4
3 方法与结果	5
3.1 基质辅料的选择	5
3.2 凝胶膏剂的制备	5
3.2.1 杠板归提取液的制备	5
3.2.2 凝胶膏剂的制备方法	5
3.3 凝胶膏剂的评价指标	5
3.3.1 初黏力的测定	5
3.3.2 持黏力的测定	6
3.3.3 感官评价	6
3.4 凝胶膏剂的基质单因素考察	8
3.4.1 卡波姆 U20 含量百分比及用量的考察	8
3.4.2 甘油用量的考察	9
3.4.3 NP-700 用量的考察	9
3.4.4 甘羟铝用量的考察	10
3.4.5 EDTA-2Na 用量的考察	10
3.5 正交设计优化处方	11

3.6 验证试验	13
3.7 凝胶膏剂中总黄酮含量的测定	13
3.7.1 标准品溶液的制备	13
3.7.2 显色方法	14
3.7.3 标准曲线	14
3.7.4 样品的制备及含量测定	14
3.8 凝胶膏剂的体外释放度试验	15
4 讨论	18
4.1 基质辅料的选择	18
4.2 杠板归提取液的制备	18
4.3 凝胶膏剂的制备方法	18
4.4 凝胶膏剂的评价指标	19
4.5 正交设计优化处方	19
4.6 凝胶膏剂中总黄酮含量的测定	19
4.7 凝胶膏剂的体外释放度考察	20
参考文献	21
致 谢	23
附录 A 杠板归凝胶膏剂图	25
附录 B 各项感官评价详细表	26

1 前言

凝胶膏剂也称巴布剂，其前身可以溯源到上世纪 70 年代的日本泥罨剂，该剂型于上世纪 80 年代传入我国，并在 90 年代逐渐发展起来。巴布剂被《中国药典》（2000 版）、《中国药典》（2005 版）所收录，且制定了相应的质量标准。而在《中国药典》（2010 版）中，巴布剂被更名为凝胶膏剂。此外，该版药典也对凝胶膏剂的生产 and 储存做了相关的规定。自此，凝胶膏剂开始正式规范化研究和生产。自 2011 年起，与凝胶膏剂相关的研究开始逐渐增多，凝胶膏剂开始在制剂应用中占有重要地位^[1,2]。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膏贴剂，具有透气性优、载药量大等优点^[3]。随着相关研究的进展，中药凝胶膏剂势必也会跟着发展，但总体而言其发展是相对缓慢的。目前中药凝胶膏剂被主要用于妇科、骨质疏松、跌打损伤、心血管、呼吸系统等疾病的治疗，尤擅治疗各种痛症^[2]。受生产设备品种少、功能不完善、产业链不全等因素的影响，目前对于中药凝胶膏剂的研究多以临床前研究为主，这也意味着相关膏剂能够转化为实际生产的情况依然占少数。

杠板归是蓼科植物杠板归（*Polygonum perfoliatum* L.）的干燥地上部分，味酸，性微寒，归肺、膀胱经，具有清热解毒、利尿消肿、止咳的功效，可用于治疗咽喉肿痛，肺热咳嗽，湿热泻痢，湿疹，蛇虫咬伤等^[4]，是一种使用历史悠久的民间传统中草药。在古代，它被广泛用于治疗内科、外科、妇科疾病。目前，从杠板归中可分离出 80 多种化学成分，如黄酮类、萜类、醌类等，其中黄酮类是主要的活性成分。现代研究表明，杠板归具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抗肝纤维化、镇咳祛痰等药理活性^[5-8]。基于对杠板归的研究基础上，现对其已开发出的中药制剂有复方杠板归胶囊、杠板归软膏、妇平胶囊等。然而，正如前文所言，杠板归是一种较为常用的传统民间中草药，虽有丰富的临床使用经验，但是在相关的剂型研发上还是比较少的，且临床上也多以医疗机构制剂的形式使用，现已上市的相关制剂仍为少数。在杠板归的相关外用制剂上，能在疱疹、烧烫伤等疾病的治疗上比较适用的剂型也相对较少^[9]。

作为一种在临床应用中广泛使用的外用制剂，凝胶膏剂的质量问题是不可忽视的，而基质处方和制备工艺无疑是对其质量影响最大的 2 个主要因素。其中，基质处方的影响直接关乎着凝胶膏剂的内在性能及外在感官，因此，凝胶膏剂的基质处方筛选就显得尤为重要。黏合剂、调节剂、保湿剂、填充剂、渗透促进剂组成了凝胶膏剂的基质，这些因素对于基质的性能影响是实验过程中着重考察的方面。

结合前面对于凝胶膏剂和杠板归的研究状况分析，本实验决定创新性地利用杠板归提取物与亲水性基质制成凝胶膏剂，以正交试验的方法对杠板归凝胶膏剂的基质处方进行筛选以得出最优处方，并在此基础上对其进行含药量的测定和体外释放度的考察。在这个实验设计中，正交试验的试验次数少、效果好，且方法简便，对于基质的处方筛选是快速且有效的；而在最优基质处方下制得的凝胶膏剂应有较好的黏力和较高的综合感官评分。分光光度法具有灵敏度高、操作简便、快速等优点，应用于杠板归凝胶膏剂的定性和定量分析是较为直观可靠的。由于杠板归中的活性成分以黄酮类成分为主，因此可以芦丁为指标成分，在显色试剂的辅助下采用可见光光度法测定凝胶膏剂中总黄酮的含量。《中国药典》（2020 版）四部通则中对于透皮贴剂的释放度考察有浆碟法和转筒法两种方法，浆碟法的操作简便，方法简单，本实验采用浆碟法对杠板归凝胶膏剂进行体外释放度的考察。然而，由于对于杠板归凝胶膏剂的研究属于创新性研究，而药典中对于透皮贴剂的质量考察也尚未完全完善，因此对于该凝胶膏剂的定量分析是没有准确的指标可供借鉴的。但是，对于杠板归凝胶膏剂的研究而言，其既是对杠板归临床应用剂型的新发展提供了方向，又是对中药凝胶膏剂的发展提供了一定的参考价值。

仪器与材料

1.1 仪器

表 1 主要仪器

仪器名称	生产厂家
LG-02 二两装密封型高速中药粉碎机	浙江瑞安市百信制药机械有限公司
KQ5200DB 型数控超声波清洗器	昆山市超声仪器有限公司
CBY-07 初粘性测试仪	济南百戈实验仪器有限公司
GDY-2E 胶带持粘性测试仪	—
721 分光光度计	上海仪电分析仪器有限公司
RCZ-1A 型溶出试验仪	上海黄海药检仪器有限公司
HWS-26 型电热恒温水浴锅	上海一恒科学仪器有限公司
YP5002 电子天平	上海越平科学仪器（苏州）制造有限公司
GZX-9240MBE 数显鼓风干燥箱	上海博迅实业有限公司医疗设备厂
AUY220 分析天平	广州仪通兴仪器仪表有限公司

1.2 材料

表 2 主要材料

材料	生产厂家	批号
杠板归	中山市仙逸堂中药饮片有限公司	2201168
芦丁	上海源叶生物科技有限公司	Y24F11Y17051
乙醇（分析纯）	广州化学试剂厂	2022070110
聚丙烯酸钠 NP-700	上海阿拉丁生化科技有限公司	—
甘羟铝	日本协和化学株式会社	—
乙二胺四乙酸二钠（分析纯）	天津市福晨化学试剂厂	20170508
丙三醇（日化级）	山东优索化工科技有限公司	099610004185
三乙醇胺（日化级）	山东优索化工科技有限公司	089619011460
卡波姆 U20	广州佰宇生物科技有限公司	20201211
硝酸铝（分析纯）	广州化学试剂厂	2020080212
氢氧化钠（分析纯）	广州化学试剂厂	2021040129
亚硝酸钠（分析纯）	广州化学试剂厂	2020080106
氯化钠（分析纯）	广州化学试剂厂	2022020108
聚醚砜（PES）	津腾	20221221
蒸馏水	实验室自制	—

方法与结果

1.3 基质辅料的选择

凝胶膏剂的基质一般由黏合剂、保湿剂、填充剂、调节剂等组分组成^[1]，经过前期的文献调研，初步确定膏体的基质组成为：聚丙烯酸钠（NP-700）、卡波姆 U20 作为黏合剂，甘羟铝、乙二胺四乙酸二钠（EDTA-2Na）、三乙醇胺作为调节剂，甘油作为保湿剂。

1.4 凝胶膏剂的制备

1.4.1 杠板归提取液的制备

称取杠板归粗粉 6 g，加入 15 倍量 60%乙醇，称重记录，随即于 40℃、功率为 100 W 的超声条件下提取 40 min^[10]，取出，擦干水分，称重，用 60%乙醇补足至原重后摇匀，趁热过滤，取续滤液，蒸至无醇味后，用蒸馏水稀释至每 1 ml 相当于原药材 0.033 g 的浓度，备用。

1.4.2 凝胶膏剂的制备方法

通过对前期的文献调研及多次预实验的结果进行综合考察后，最终确定杠板归凝胶膏剂的制备工艺为：（1）将处方量的 NP-700、甘羟铝、EDTA-2Na 置于烧杯中混匀后，再缓慢加入处方量的甘油，搅拌均匀后作为 A 相；（2）称取处方量的卡波姆 U20，加入适量蒸馏水充分溶胀后，再滴加适量三乙醇胺搅拌均匀后作为 B 相；（3）将 A 相少量多次加入 B 相中，搅拌均匀，即得 C 相；（4）量取 10 ml 杠板归提取液，少量多次加入 C 相中混合均匀后，涂布于背衬上，50℃ 烘干 6 h，放凉后即得。

1.5 凝胶膏剂的评价指标

1.5.1 初黏力的测定

初黏力的测定参考《中国药典》（2020 版）四部通则 0952 黏附力测定法第一法测定：将成型的杠板归凝胶膏剂平铺于与水平面成 30°

的清洁的不锈钢板中央，膏面向上，留 5 cm 膏面用于实验，将不同规格的钢球自斜面顶端自由滚下，记录凝胶膏剂能黏住的钢球号码^[11]。18 号球为初黏力最强，设定为 50 分，17 号球为 45 分，16 号球为 40 分，以此类推，取供试品三片测三次，取平均值。

1.5.2 持黏力的测定

持黏力的测定参考《中国药典》（2020 版）四部通则 0952 黏附力测定法第二法测定：取成型的杠板归凝胶膏剂 3 片，膏面向下分别平行于板的纵向黏贴在紧挨着的试验板和加载板的中部，接着用压辊（重 2 kg）在凝胶膏剂上来回滚压 3 次或 3 次以上，以确保粘结处无气泡产生，室温下放置 20 分钟后，垂直悬挂于测试仪处的挂钩，并于板的底部自由悬挂 200 g 的砝码，测试前用手托住砝码底部，放开砝码后，记录凝胶膏剂完全脱离的时间，取其平均值。最大值为 25 分，其余以（测得值/最大值）× 25 分的评分计算^[12]。

1.5.3 感官评价

感官评价以膏体性状、涂展性、膜残留性、渗出性、皮肤追随性这 5 项进行评价，评分标准按表 3 所示进行^[11-13]。其中，膏体性状主要考察膏剂的色泽、膏体表面的光洁度、膏体的整体性状；涂展性主要考察基质涂布难易程度、胶体均匀度；膜残留性主要考察膏剂贴于皮肤上的膏体残留情况；渗出性主要考察膏体是否有渗漏；皮肤追随性主要考察膏剂贴于皮肤上的稳定性。

表 3 感官评分标准

指标	分值	评分方法
膏体性状	1~5 分	色泽均匀，膏体表面光洁，无气泡，无颗粒，5 分；膏体表面凹凸不平，有明显结块，1 分；介于二者之间的，按膏体外观计分
涂展性	1~5 分	易于涂布，方便成型，胶体均匀，5 分；难涂布，粘或干，1 分；介于二者之间的，按涂布难易计分
膜残留性	1~5 分	无残留，5 分；大量残留，1 分；介于二者之间的，按残留量计分
渗出性	1~5 分	背衬无渗出，5 分；背衬大量渗出，1 分；介于二者之间的，按渗出量计分
皮肤追随性	1~5 分	取成型膏剂贴于健康成年人手腕背部，用大小均匀的力甩 10 次不脱落，5 分；7~9 次不脱落，4 分；4~6 次不脱落，3 分；2~3 次不脱落，2 分；1 次不脱落，1 分

凝胶膏剂的基质单因素考察

1.5.4 卡波姆U20 含量百分比及用量的考察

以 NP-700 1.8 g、卡波姆 U20 0.6 g、甘油 21 g、甘羟铝 0.12 g、EDTA-2Na 0.03g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，卡波姆 U20 的含量百分比为变量，控制其含量百分比分别为 3%、4%、5%，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备后，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，考察卡波姆 U20 的最佳含量百分比对基质性能的影响。具体结果见表 4。由实验结果可知，当卡波姆 U20 含量百分比为 3%或 4%时，膏剂的背衬会大量渗出膏体，无法形成干燥的贴膏，且在持黏力测试时也会出现无法用压辊进行有效滚压的情况；而当卡波姆 U20 的含量百分比为 5%时，上述情况则不会出现。因此，最终确定以 5%的卡波姆 U20 进行实验。

表 4 卡波姆 U20 含量百分比考察结果

卡波姆 U20 含量百分比 (%)	初黏力	持黏力	感官评价	综合评分
3	50	3.5	15	68.5
4	48	3.75	14	65.75
5	50	7.25	17	74.25

在确定卡波姆 U20 最佳含量百分比为 5%后，以 NP-700 1.8 g、甘油 21 g、甘羟铝 0.12 g、EDTA-2Na 0.03g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，将卡波姆 U20 的用量作为变量，分别称取 0.45 g、0.60 g、0.75 g 后，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，筛选出卡波姆 U20 的最佳用量范围。结果表明，当卡波姆 U20 的用量范围在 0.45~0.75 g 时为最佳。具体结果见表 5。

表 5 卡波姆 U20 用量考察结果

卡波姆 U20 (g)	初黏力	持黏力	感官评价	综合评分
0.45	50	4.5	19	73.5
0.60	50	7.25	17	74.25
0.75	50	4.25	20	74.25

1.5.5 甘油用量的考察

以 NP-700 1.8 g、卡波姆 U20 0.6 g、甘羟铝 0.12 g、EDTA-2Na 0.03g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，将甘油的用量作为变量，分别称取 15 g、18 g、21 g 后，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，筛选出甘油的最佳用量范围。结果表明，当甘油的用量范围在 15~18 g 时最佳，具体结果见表 6。

表 6 甘油用量考察结果

甘油 (g)	初黏力	持黏力	感官评价	综合评分
15	50	25	19	94
18	50	14	18	82
21	50	7.25	17	74.25

1.5.6 NP-700 用量的考察

以卡波姆 U20 0.6 g、甘油 21 g，甘羟铝 0.12 g、EDTA-2Na 0.03g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，将 NP-700 的用量作为变量，分别称取 1.5 g、1.8 g、2.1 g 后，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，筛选出 NP-700 的最佳用量范围。结果表明，当 NP-700 的用量范围在 1.8~2.1 g 时最佳，具体结果见表 7。

表 7 NP-700 用量考察结果

NP-700 (g)	初黏力	持黏力	感官评价	综合评分
1.5	50	2.25	13	65.25
1.8	50	7.25	17	74.25
2.1	50	4.5	15	69.5

1.5.7 甘羟铝用量的考察

以 NP-700 1.8 g、卡波姆 U20 0.6 g、甘油 21 g、EDTA-2Na 0.03g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，将甘羟铝的用量作为变量，分别称取 0.12 g、0.15 g、0.18 g 后，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，筛选出甘羟铝的最佳用量范围。结果表明，当 NP-700 的用量范围在 0.12~0.18 g 时最佳，具体结果见表 8。

表 8 甘羟铝用量考察结果

甘羟铝 (g)	初黏力	持黏力	感官评价	综合评分
0.12	50	7.25	17	74.25
0.15	45	5.5	13	63.5
0.18	50	5.5	15	70.5

1.5.8 EDTA-2Na用量的考察

以 NP-700 1.8 g、卡波姆 U20 0.6 g、甘油 21 g、甘羟铝 0.12 g、三乙醇胺 3~4 滴、杠板归提取液 10 ml 为定量，将 EDTA-2Na 的用量作为变量，分别称取 0.03 g、0.05 g、0.08 g 后，按上述 3.2.2 项所建立的方法进行制备，以初黏力评分、持黏力评分、感官评价作为总的指标评价，筛选出 EDTA-2Na 的最佳用量范围。结果表明，当 EDTA-2Na 的用量范围在 0.03~0.08

g 时最佳，具体结果见表 9。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/397044042200006062>