

容易更换溶液，因此分别取药物在 pH 1.0、pH 6.8、pH 7.8 的溶液中考察其溶出度。

参考文献：

[1] 黄兆胜,李祖伦,常富忻,等. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.

[2] 韩 涛,谭 丹,张 毅,等. 中药复方治疗溃疡性结肠炎研究探要[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(3): 69-71.

[3] 张文远,韩盛玺,杨红. 白头翁醇提物对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎肥大细胞致炎作用的抑制研究[J]. 西部医学,2005,17(2): 99-101.

[4] 张文远,韩盛玺,杨 红. 白头翁醇提物对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究[J]. 中华消化杂志,2004,24(9): 568-570.

[5] 刘忠平,庞会民,赵云霄,等. 白头翁水提物的抗诱变和抗氧化作用的初步研究[J]. 检测研究,2008,20(6): 481-482.

[6] 陈振华,管咏梅,张 妮,等. 白头翁总皂苷溶解性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13): 28-30.

[7] 刘亚丽. 白头翁皂苷主要活性成分的药代动力学研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.

[8] Friend D R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(2): 247.

[9] 傅崇东,徐惠南,张 瑜. 5-氨基水杨酸与其结肠靶向制剂[J]. 上海医药,1999,20(4): 29-30.

[10] 陈振华,管咏梅,朱卫丰,等. 白头翁总皂苷-羟丙基-β-环糊精包合物结肠靶向微丸的制备[J] 中国中药杂志,2013,38(24): 4292-4296.

[11] 严红梅,张振海,蒋艳荣,等. 黄芩苷-EudragitL100-55 肠溶固体分散体制备及其体外释放度评价[J]. 中草药,2013,44(20): 2841-2844.

[12] 陈小云,张振海,郁丹红,等. 丹参酮组分缓释固体分散体的研究 [J]. 中草药,2013,44(17): 2391-2396.

[13] 邓 瑾,郑立发,张振海,等. 黄芪多糖-EudragitS100 结肠定位释放喷雾干燥粉的制备和体外溶出评价[J] 中草药,2014,45(6): 778-781.

[14] 严红梅,张振海,蒋艳荣,等. 黄芩苷结肠定位固体分散体的制备及其体外释放度评价[J] 中国中药杂志,2014,39(1): 71-74.

Plackett-Burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化凝胶膏剂基质研究

宋立华, 杜茂波, 刘淑芝*, 葛克亚, 沈 硕
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

摘要：**目的** 通过 Plackett-Burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化凝胶膏剂的基质处方。**方法** 以凝胶膏剂的初黏力和拉力为综合得分为评价指标，采用 Plackett-Burman 设计对凝胶膏剂制备工艺影响因素，用 Box-Behnken 响应面法对主要因素进行优化，并且进行多元线性回归与二项式方程拟合，预测最佳工艺。**结果** 聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、明胶对凝胶膏剂的性能影响显著，二项式方程复相关系数 r 为 0.971 2，最佳配比为聚丙烯酸钠为 5.25 g，聚乙烯醇为 6.31 g，明胶为 6.23 g。**结论** 两法可预测凝胶膏剂基质的性能，且工艺上可行。

关键词：凝胶膏剂；Plackett-Burman；Box-Behnken；响应面优化；聚丙烯酸钠 NP-700；聚乙烯醇；明胶

中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2015)12-2623-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2015.12.011

Optimization of the matrix formulation for cataplasms by Plackett-Burman combined with Box-Behnken response surface methodology

SONG Li-hua, DU Mao-bo, LIU Shu-zhi*, GE Ke-ya, SHUO Shen
(Institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

ABSTRACT: **AIM** To optimize the matrix formulation for cataplasms by Plackett-Burman combined with Box-Be-

收稿日期：2015-04-20

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项（2014ZX09301306-009）

作者简介：宋立华（1987—），男，硕士生，研究方向为中药制剂。Tel: 13581800341, E-mail: songlihua4835@163.com

* 通信作者：刘淑芝，女，博士生导师，研究方向为中药新剂型及新技术。Tel: 01084043227, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

hnken response surface methodology. **METHODS** Plackett-Burman design was used to figure out the major influential factors in the process with a comprehensive scoring on indices of initial adhesion and tensile strength. With Box-Behnken response surface method in optimizing the main factors, the results from the multiple linear regression and the two term equation fitting were applied to forecasting the optimum process. **RESULTS** With multiple correlation coefficient r of binomial equation being 0.9712, the suitable ratio for key materials of NP-700, PVA and gelatin was determined to be 5.25 (g) : 6.31 (g) : 6.23 (g). **CONCLUSION** The experimental results demonstrate that the combined method is predictable of a fine and feasible preparation process.

KEY WORDS: cataplasm; Plackett-Burman; Box-Behnken; response surface methodology; NP-700; polyvinyl alcohol (PVA); gelatin

凝胶膏剂是由水溶性高分子材料或亲水性物质为基质与中药提取物或药物粉末制成的外用贴膏剂,具有载药量大,对皮肤有生物相容性、亲和性、透气性、耐汗性好、生物利用度高、给药恒定、对皮肤的追随行好等优点^[1-4]。除了治疗风湿类风湿以化血化瘀、消肿止痛的凝胶膏剂较多外,近些年来在治疗心血管疾病、癌症、肝病、支气管病等的专病专治凝胶膏剂也越来越多,成为研究热门的经皮给药新剂型^[5-6]。制备凝胶膏剂其处方组成是影响其质量的重要因素^[7-8],原料包括了黏性剂、保湿剂、交联剂、交联调节剂等多种材料,各原料对基质的性能贡献不同^[9-10],本实验采用 Plackett-Burman 实验设计选择对基质性质影响的主要因素,在此基础上,结合 Box-Behnken 响应面法对主要因素的用量进行优化。

1 实验仪器与材料

Z92-BD 多功能搅拌器(天津利华仪器厂);BSA224S CW 型电子分析天平(德国赛多利斯公司);凝胶膏剂材料均为药用或食用级;甘油(保定市金钟制药有限公司);纯净水。

2 方法与结果

2.1 基质的制备 称取处方量卡波姆、聚乙烯醇(PVA)分别加入适量甘油、水,放置使其充分溶胀,加入处方量明胶至溶解;称取处方量聚丙烯酸钠 NP-700 及其他填充剂依次加入适量甘油分散,甘羟铝、柠檬酸加入适量水溶解,按顺序混合均匀即得空白基质。

2.2 考察指标 根据《中国药典》2010 年版凝胶膏剂主要考察初黏力,并参考本实验室以往实验及相关文献,确定以初黏力和拉力的综合得分为考察指标^[11]。

2.2.1 初黏力 采用滚球法实验装置,取供试品 3 片 5 cm × 5 cm 凝胶膏剂,在室温下除去保护层,将滚球从倾角 30 度的斜面上滚下,记录能黏住滚

球的质量,重复测量 3 次,取平均值。以测得最大值为 70 分,其余的与之相比(测得值/最大值) × 70 计算得分。

2.2.2 拉力 取 3 块 2.5 cm × 10 cm 凝胶膏剂,贴在不锈钢板上,用 2 kg 橡胶滚轮均匀压紧 3 次,放置 20 min 后,采用拉力机进行试验,记录结果,重复 3 次,取平均值。以测得最大值为 30 分,其余与之相比(测得值/最大值) × 30 计算得分。

2.3 Plackett-Burman 实验方法 本实验旨在筛选出对凝胶膏剂制备工艺影响的因素,为下一步的响应面分析提供指导。

2.3.1 实验因素及水平的规定 选用 Plackett-Burman 设计对凝胶膏剂制备工艺影响因素的重要性考察,包括卡波姆、PVA、明胶、NP-700、柠檬酸和甘羟铝 6 个因素做 12 次试验,根据前期实验基础^[12]及预试验,每个因素取高(+1)、低(-1)两种水平,具体实验因素及水平见表 1。

表 1 Plackett-Burman 实验设计
Tab. 1 Plackett-Burman design

水平	卡波姆/g	PVA/g	明胶/g	NP-700/g	柠檬酸/g	甘羟铝/g
-1	1.5	4.5	4	6	0.2	0.2
+1	3.5	7.5	7	9	0.4	0.3

2.3.2 Plackett-Burman 实验结果及分析 6 个因素 12 个实验,按照 Plackett-Burman 设计表进行试验,按“2.2”项进行考察,综合得分。Plackett-Burman 实验设计及响应值如表 2。

用 Design-Expert 8.0.6 软件设计实验并进行数据处理,从表 3 中可以看出,该模型回归显著,模型 $r^2 = 0.949\ 4$,说明回归拟合程度较好,PVA、明胶、NP-700 具有显著性,其中 PVA 的 P 值小于 0.01,极具显著性,其影响凝胶膏剂性能的显著性排列为 PVA > 明胶 > NP-700 > 甘羟铝 > 卡波姆 > 柠檬酸,因此选择 PVA、明胶、NP-700 这 3 个因素作为主要因素作进一步响应面分析,以确

表 2 Plackett-Burman 实验结果

Tab. 2 Experimental results of Plackett-Burman

序号	卡波姆/g	PVA/g	明胶/g	NP-700/g	甘羟铝/g	柠檬酸/g	初黏力/g	拉力/ kg	总分
1	3. 50	7. 50	4. 00	9. 00	0. 25	0. 40	11. 21	3. 84	61. 39
2	1. 50	7. 50	7. 00	6. 00	0. 25	0. 40	20. 00	0. 59	75. 09
3	3. 50	4. 50	7. 00	9. 00	0. 15	0. 40	2. 72	1. 74	22. 62
4	1. 50	7. 50	4. 00	9. 00	0. 25	0. 20	13. 98	2. 18	57. 91
5	1. 50	4. 50	7. 00	6. 00	0. 25	0. 40	4. 62	1. 31	24. 20
6	1. 50	4. 50	4. 00	9. 00	0. 15	0. 40	4. 62	0. 26	38. 70
7	3. 50	4. 50	4. 00	6. 00	0. 25	0. 20	5. 62	3. 31	44. 24
8	3. 50	7. 50	4. 00	6. 00	0. 15	0. 40	20. 00	0. 86	77. 39
9	3. 50	7. 50	7. 00	6. 00	0. 15	0. 20	16. 41	2. 48	67. 33
10	1. 50	7. 50	7. 00	9. 00	0. 15	0. 20	7. 57	2. 98	46. 86
11	3. 50	4. 50	7. 00	9. 00	0. 25	0. 20	3. 52	1. 27	20. 83
12	1. 50	4. 50	4. 00	6. 00	0. 15	0. 20	11. 21	1. 17	41. 47

表 3 Plackett-Burman 方差分析

Tab. 3 Variance analysis of Plackett-Burman

因素	平方和	自由度 df	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
模型 1	4 189. 39	6	15. 63	0. 004 2
A	13. 67	1	0. 31	0. 603 9
B	3 239. 01	1	72. 49	0. 000 4
C	309. 37	1	6. 92	0. 046 5
D	597. 14	1	13. 36	0. 014 7
E	4. 65	1	0. 1	0. 760 0
F	25. 55	1	0. 57	0. 483 6

定这些水平的最优水平。

2. 4 Box-Behnken 响应面优化实验 通过 Plackett-Burman 实验设计确定凝胶膏剂制备工艺的主要因素为 NP-700、PVA、明胶，根据预试验结果与最高和最低水平制备基质的可行性，将上述因素设置若干水平，采用单因素考察凝胶膏剂性能的影响，

确定各个因素的最高最低水平，为响应面优化的水平提供参考，其结果得出上述因素水平范围为：NP-700 为 4. 3 ~ 6. 5 g，PVA 为 4. 6 ~ 6. 8 g，明胶为 5. 9 ~ 10. 3 g。

2. 4. 1 Box-Behnken 设计实验 在上述实验结果的基础上，以 NP-700、PVA、明胶为因素，以初黏力和拉力综合得分进行 Box-Behnken 响应面法优化实验，并对实验结果进行拟合分析，具体 Box-Behnken 设计实验以素水平及结果见表 4、5。

表 4 Box-Behnken 设计实验因素水平

Tab. 4 Factors and levels of Box-Behnken

水平	NP-700/g <i>A</i>	PVA/g <i>B</i>	明胶/g <i>C</i>
- 1	4. 3	4. 6	5. 9
0	5. 4	5. 7	8. 1
+ 1	6. 5	6. 8	10. 3

表 5 Box-Behnken 设计实验设计方案与实验结果

Tab. 5 Experimental results of Box-Behnken

序号	<i>A</i> /g	<i>B</i> /g	<i>C</i> /g	初黏力/g	拉力/kg	响应值	预测值
1	4. 3	4. 6	8. 1	3. 52	2. 72	43. 37	42. 16
2	6. 5	4. 6	8. 1	4. 62	2. 35	47. 23	43. 22
3	4. 3	6. 8	8. 1	6. 20	3. 63	67. 11	71. 12
4	6. 5	6. 8	8. 1	6. 20	3. 83	68. 71	70. 48
5	4. 3	5. 7	5. 9	10. 08	2. 55	82. 86	78. 59
6	6. 5	5. 7	5. 9	7. 56	3. 05	71. 36	69. 02
7	4. 3	5. 7	10. 3	3. 52	3. 96	47. 99	50. 03
8	6. 5	5. 7	10. 3	3. 52	3. 51	56. 32	60. 59
9	5. 4	4. 6	5. 9	4. 62	2. 76	50. 41	56. 45
10	5. 4	6. 8	5. 9	11. 22	2. 27	87. 81	88. 07
11	5. 4	4. 6	10. 3	2. 72	3. 11	41. 45	41. 19
12	5. 4	6. 8	10. 3	7. 56	3. 22	72. 39	66. 35
13	5. 4	5. 7	8. 1	8. 46	3. 63	81. 18	83. 91
14	5. 4	5. 7	8. 1	8. 46	3. 79	87. 47	83. 91
15	5. 4	5. 7	8. 1	8. 46	4. 81	90. 64	83. 91
16	5. 4	5. 7	8. 1	8. 46	3. 81	82. 62	83. 91
17	5. 4	5. 7	8. 1	8. 46	3. 81	82. 62	83. 91

2.4.2 模型的建立及显著性检验

2.4.2.1 模型拟合 根据实验结果,应用 Design-Expert 8.0.6 软件,以评价指标分别对各因素进行二项式拟合,表 5 所示为不同制备工艺效应值的相应变化。表 6 为本实验的方差分析结果,经 F 检验显示总模型方程显著 ($P=0.000\ 7$), $r^2=0.952\ 9$, $r=0.971\ 2$,表明该回归模型的拟合情况良好,回归方程的代表性较好,能准确地预测实际情况。由上表可知 B 、 C 、 A^2 、 B^2 、 C^2 有显著性差异,利用 Design-Expert 8.0.6 软件进行多元回归拟合,得二次多项回归模型: $Y = -675.371\ 79 + 75.609\ 17A + 111.439\ 44B + 14.069\ 94C - 25\ 111AB + 2.236\ 67AC - 0.717\ 78BC - 5.724\ 11A^{26.409\ 67}B^2 - 2.875\ 22C^2$ 。式中 Y 为响应值, A , B , C 分别为 NP-700、PVA、明胶。该方程相关系数 $r^2=0.952\ 9$ 。由表 6 可知,整体模型达到显著水平 ($P=0.005\ 4$, $P<0.05$),表示该二次方程模型比较显著,失拟值没有显著性,该方程对实验拟合较好。

2.4.2.2 响应面优化与预测 根据分析结果(见表 5),分别将 NP-700、PVA、明胶固定为 5.4 g, 5.7 g, 8.1 g, 绘制另外两个变量对凝胶膏剂性质的响应面图,考察 NP-700、PVA、明胶及其交互作用,对凝胶膏剂性质的影响。图 1 显示 NP-700

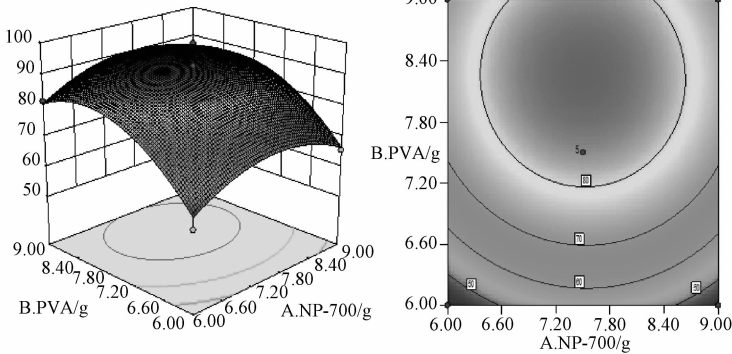


图 1 NP-700 和 PVA 对凝胶膏剂性能影响的响应面图和等高线图

Fig. 1 Response surface map and contour plots of multiple effects of NP-700 and PVA on cataplasma ability

根据以上分析,使用 Design-Expert 8.0.6 软件进行处方优化,得出最优处方为: NP-700 为 5.25 g, PVA 为 6.31 g, 明胶为 6.23 g, 预测值为 91.65。

2.4.2.3 验证试验 为了确定建立模型预实验结果是否相符,通过进一步试验对模型的可行性进行验证。按照最优处方制备 3 批凝胶膏剂,测定初黏力与拉力,并计算总分,平均得分为 90.45,与预

表 6 二次回归方差分析

Tab. 6 Variance analysis of quadratic regression

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值
Model	4 341.00	9	15.74	0.000 7 *
A-NP-700	0.5	1	0.016	0.902 4
B-PVA	1 611.98	1	52.61	0.000 2 *
C-明胶	684.32	1	22.33	0.002 1 *
AB	1.28	1	0.042	0.844 1
AC	103.30	1	3.31	0.111 9
BC	10.43	1	0.34	0.577 9
A^2	698.42	1	22.79	0.002 0 *
B^2	875.73	1	28.58	0.001 1 *
C^2	176.22	1	5.75	0.047 6 *

注: * $P<0.05$ 显著性差异

和 PVA 的用量增加基质性能随之增加,最优点趋近于 NP-700 用量为 5.25 g 和 PVA 的用量为 6.31 g,并在这点附近达到最大,再增大用量基质性能下降。图 2 显示随着 NP-700 和明胶的用量增加基质性能随之增加,最优点趋近于 NP-700 用量为 5.25 g 和明胶的用量为 6.23 g,并在这点附近达到最大。图 3 显示随着 PVA 和明胶的用量增加基质性能随之增加,最优点趋近于 PVA 用量为 6.31 g 和明胶的用量为 6.23 g,并在这点附近达到最大。此外,每个响应面都具有其较优区域,在此区域内凝胶膏剂的性能呈增高趋势,可达到最优。

测值相差不大,其 3 批 RSD 为 0.87%,说明模型是比较可靠的,用效应面法需求凝胶膏剂制备最佳处方是可行的。

3 讨论

凝胶膏剂的基质辅料较多,成分复杂,本实验采用 Plackett-Burman 试验设计的方法,可以用较少的实验达到分析各因素主效应的效果,快速的从众多影响因素中筛选显著影响因素^[13],即 NP-

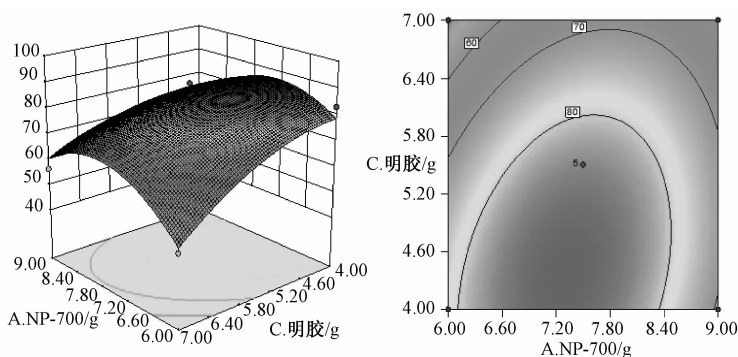


图 2 NP-700 和明胶对凝胶膏剂性能影响的响应面和等高线

Fig. 2 Response surface map and contour plots of multiple effects of NP-700 and gelatin on cataplasms ability

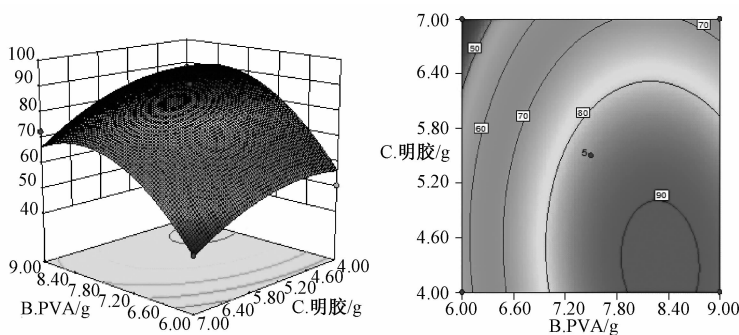


图 3 PVA 和明胶对凝胶膏剂性能影响的响应面和等高线

Fig. 3 Response surface map and contour plots of multiple effects of PVA and gelatin on cataplasms ability

700、明胶、PVA，NP-700、明胶既为黏性剂也可作为骨架材料，PVA 作为增黏剂，使凝胶膏剂保持良好的黏弹性。

确定影响凝胶膏剂的主要影响因素，运用 Box-Behnken 效应面优化实验方法优化凝胶膏剂的处方，Box-Behnken 实验可以在因素与响应值之间建立数学模型，通过数学模型的处理得出多变量之间的相互关系与影响因素^[14]，从而获得最佳工艺条件为 NP-700 为 5.25 g，PVA 为 6.31 g，明胶为 6.23 g，按此比例制得的凝胶膏剂加入中药提取物，黏性无明显变化，膏体均匀细腻，柔软性好，贴敷舒适，能够满足临床使用要求。

参考文献:

[1] 刘淑芝. 中药巴布剂研究现状分析及展望[J]. 中医外治杂志, 2005, 14(5): 3-5.
[2] 徐 敏, 马伟斌. 巴布剂研究及新方向[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1272-1274.
[3] 贾 伟, 高文远, 王 涛, 等. 中药巴布剂的研究现状[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 7-11.
[4] 沈 静, 郭立玮, 潘林梅. 中药巴布剂研究现状[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 52-54.

[5] 王 群, 曹晓慧. 中药巴布剂的临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2373-2374.
[6] 朱景丽, 赵春蓓, 张广庆. 巴布剂的研究概况[J]. 民营科技, 2009, 2: 72.
[7] 何海珍. 浅谈影响中药巴布剂质量的几个因素[J]. 中成药, 2007, 29(8): 24-26.
[8] 潘伟三, 李 华, 李佳煜, 等. 中药巴布剂的技术难点及解决方案[J]. 中医外治杂志, 2004, 13(3): 3-4.
[9] 刘淑芝, 郭春燕, 金日显. 中药巴布剂的研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 13(5): 62-64.
[10] 楼步青, 何伟棠. 中药巴布剂研究思路探讨[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(7): 617-619.
[11] 孙 影, 于子轩, 严俊芳, 等. 巴布剂基质配比研究[J]. 辽宁医学院学报, 2008, 29(4): 292-294.
[12] 刘淑芝, 李军红, 金日显, 等. 面心设计效应面法优化巴布剂基质的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3211-3213.
[13] 李文婧, 李学国, 吕建良, 等. Plackett-Burman 法设计筛选优化谷物饮料中的香精[J]. 饮料工业, 2011, 14(1): 21-23.
[14] Tao Z, Hyo J H, Kyung H R. Optimization of crude polysaccharides extraction from Hizikia fusiformis using response surface methodology [J]. Carbohydr Polym, 2010, 82 (1-2): 106-110.