

关节止痛膏橡胶膏与热熔压敏胶剂型的体外透皮特性、药效以及皮肤刺激性比较

姚 譔¹, 沈 侃¹, 刘 然³, 韩 伟³, 王承潇^{2*}, 汤秀珍^{1*}

1. 上海中药制药技术有限公司, 上海 201203
2. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650504
3. 华东理工大学 中药现代化工程中心, 上海 200237

摘要: 目的 对分别以热熔压敏胶(简称热熔胶)和橡胶为基质的两种关节止痛膏的药物体外透皮特性、药效以及皮肤刺激性进行比较研究。方法 采用裸鼠腹部皮肤,用 Franz 扩散池考察不同剂型中药物的体外透皮特性;以热板实验和扭体实验考察两种剂型对小鼠的镇痛效果;以小鼠耳廓肿胀和大鼠足肿胀实验考察两种剂型的抗炎效果;以豚鼠皮肤损伤实验考察两种剂型对皮肤的刺激性。结果 以热熔胶为基质的关节止痛膏有更好的药物体外透皮特性和更强的镇痛抗炎效果,对皮肤的刺激性也小于橡胶膏剂型。结论 热熔胶是一种制备中药贴膏的理想基质,具有透皮快、疗效好、皮肤刺激性小的特点。**关键词:** 关节止痛膏;热熔压敏胶;橡胶;体外透皮;药效;皮肤刺激性

中图分类号: R285.5; R944 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)04-0443-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.04.014

Comparison on *in vitro* transdermal permeability, pharmacodynamics, and skin irritation of Guanjie Zhitong Patches based on two different matrixes

YAO Xuan¹, SHEN Kan¹, LIU Ran³, HAN Wei³, WANG Cheng-xiao², TANG Xiu-zhen²

1. Shanghai Traditional Chinese Medicine Technology Co., Ltd., Shanghai 201203, China
2. School of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China
3. Engineering Center for Traditional Chinese Medicine Modernization, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

Abstract: Objective To compare the differences in transdermal permeability, pharmacodynamics, and skin irritation of Guanjie Zhitong Patches based on two different formulations taking hot-melt pressure sensitive adhesive and rubber as matrixes. **Methods** *In vitro* transdermal permeation was performed by means of Franz diffusion cells; The analgesic effect was evaluated by HAc-induced writhing response in mice and hot-plate test, while the anti-inflammatory action was assessed by xylem-induced ear edema in mice and albumin-induced paw edema in rats. The skin irritation of the two matrixes was investigated using guinea pig as model animal. **Results** Patches based on hot-melt pressure sensitive adhesives showed better transdermal permeability, analgesic, and anti-inflammatory effects but less skin irritation than the rubber type patches. **Conclusion** Hot-melt pressure sensitive adhesive is a kind of appropriate material to compose the patch matrix for Chinese herbal medicine, which has the good transdermal permeability and efficacy and less skin irritation. **Key words:** Guanjie Zhitong Patches; hot-melt pressure sensitive adhesive; rubber; *in vitro* transdermal permeability; curative effect; skin irritation

关节止痛膏是《中国药典》2010年版收录的一种橡胶贴膏,由辣椒流浸膏(主要成分为辣椒素,质量分数0.5%)、颠茄流浸膏(主要成分为硫酸阿

托品)、薄荷油(主要成分为薄荷脑)、水杨酸甲酯、樟脑和盐酸苯海拉明等组成,具有活血、抗炎、镇痛、扩张局部血管的作用,广泛用于风湿性关节炎、

收稿日期: 2012-04-27

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划课题(2008BAI53B075)

*通信作者 王承潇 E-mail: wcx1192002@126.com
汤秀珍 E-mail: xztang05@hotmail.com

关节扭伤以及寒湿引起的其他疼痛^[1]。关节止痛膏的传统基质主要由橡胶及其他辅料,如羊毛脂、松香树脂组成。由这类基质组成的贴膏透气性较差、载药量小,易引发皮肤过敏和刺激反应。因此研发新型胶黏剂基质便成为中药现代化的课题之一^[2]。

目前用于医药行业的压敏胶主要有疏水型的聚异丁烯类、硅橡胶类、聚丙烯酸酯类以及亲水型压敏胶。但前者的载药量较小,而后者与亲脂性药物相容性较差,因此均不适合制备含药量较高(10%~30%)且含有挥发油类成分的中药贴剂。热熔压敏胶(hot-melt pressure sensitive adhesive,简称热熔胶)是以苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS)嵌段聚合物为主体成分,加入增黏剂、增塑剂以及抗氧化剂,在熔融状态下混合均匀得到的压敏胶。由热熔胶制备的贴剂可以减少基质和药物之间的相互作用,利于药物在基质中的释放,对皮肤的刺激性大大低于天然橡胶;另一方面,热熔胶在制备时无需挥发有机溶剂,因此可以减少原料药物,尤其是挥发油类药物的损失,是一种制备中药贴膏的理想基质^[3]。前期的实验曾以热熔胶为基质,以黏附性能与释药性能为指标,制备了一种新型关节止痛膏^[4]。本实验将关节止痛膏传统的橡胶膏贴剂与热熔胶贴剂进行对比,考察两种剂型中药物的体外透皮特性、药效和皮肤刺激性,为热熔胶在中药外用制剂中的开发、利用提供实验依据。

1 材料

1.1 药品、试剂及辅料

橡胶关节止痛膏(批号 090114),河南羚锐制药股份有限公司,按《中国药典》2010年版规定每贴(10 cm×7 cm)理论含药量为:辣椒流浸膏 100 mg(辣椒素 0.5 mg)、颠茄流浸膏 60 mg、薄荷油 20 mg、水杨酸甲酯 40 mg、樟脑 100 mg、盐酸苯海拉明 6.5 mg。樟脑对照品(批号 110747-200507)、薄荷脑对照品(批号 111705-200602)、水杨酸甲酯对照品(批号 110707-200710)、辣椒素对照品(批号 110839-200403)、盐酸苯海拉明对照品(批号 100066-200807),均购于中国药品生物制品检定所。颠茄流浸膏(主成分为硫酸阿托品),江西金芙蓉药液有限公司,批号 09061821;辣椒流浸膏,自制,相对密度为 1.3,辣椒素质量分数为 0.5%;水杨酸甲酯、薄荷油、樟脑以及盐酸苯海拉明,上海邦成化工有限公司,质量分数均大于 99%。C5 石油树脂,兰州石化;液体石蜡,上海化学试剂有限公司;抗

氧化剂 1010,北京迪龙化工有限公司;角叉菜胶、二甲苯, Sigma 公司,乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。YS00-P110 平纹水刺布,上海润东无纺布制品有限公司;格拉辛离型纸,上海吉光工贸有限公司;D1163 型 SIS 弹性体,美国科腾聚合物有限公司。

1.2 动物

裸鼠,雌性,体质量(18±2)g;昆明种小鼠,雌雄兼用,体质量(20±2)g;SD 大鼠,雌雄兼用,体质量(200±20)g;豚鼠,雌雄兼用,体质量(375±25)g,均购于上海斯莱克实验动物责任有限公司,许可证号: CXK(沪)2010-0016。

1.3 仪器

Agilent 6890N 气相色谱仪, Agilent 1100 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司;TK-12D 型透皮扩散仪,上海锴凯科技贸易有限公司;数显游标卡尺,上海量具刃具厂;热板,自制。DMB1 数码生物显微镜,麦克奥迪实业集团有限公司。

2 方法

2.1 关节止痛膏的制备

2.1.1 原料药液的制备 按《中国药典》2010年版中规定的处方量精确称取樟脑、薄荷油、水杨酸甲酯、辣椒流浸膏、颠茄流浸膏、盐酸苯海拉明,置具塞烧瓶,密封,上述药物混合液超声 0.5 h,至固体药物完全溶解,避光保存。

2.1.2 热熔胶基质的制备 精确称取一定量的 SIS 弹性体、增黏剂(C5 石油树脂)、增塑剂(液体石蜡)以及抗氧化剂加入三口烧瓶,升温至 120 °C,在氮气保护下于 1 000 r/min 搅拌 20 min,至混合物完全融化、混匀,倒出并冷却,即制得热熔胶基质。

2.1.3 热熔胶贴剂的制备 称取一定量的热熔胶基质,加热至 80 °C,按《中国药典》2010年版规定的药量,加入一定比例药液,快速搅拌至基质和药液混合均匀,用湿膜制备器快速涂布至平纹水刺布上,覆盖离型纸,冷却至室温,剪裁为 7 cm×10 cm 的贴剂。

2.2 体外透皮实验及检测指标

2.2.1 主要成分测定 采用气相色谱仪测定两种剂型中樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯 3 种挥发油,具体测定方法参考文献方法^[5]。采用液相色谱测定辣椒素、盐酸苯海拉明,具体测定方法参考文献方法^[4,6]。

2.2.2 体外透皮实验 裸鼠断颈处死,剥离腹部皮肤,去除皮下脂肪并仔细检查皮肤完整性。将皮肤置于 Franz 扩散池上(角质层朝上),将热熔膏贴剂

或橡胶膏贴剂(直径2 cm)敷贴在皮肤上,用配套夹子将供给池和接收池夹紧。接收池加入10%乙醇-磷酸缓冲液(pH 7.4) 18 mL,保持温度37.5 ℃。分别在实验开始的1、2、3、4、6、8、12、24 h取样1 mL,用微孔滤膜滤过,按“2.2.1”项方法进行测定,同时补充等体积、等温度的缓冲盐接收液。每组平行6次,取平均值,计算贴剂中药物的单位面积累积透皮率(R)。

$$R = \frac{C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V}{A Q_0}$$

C_n 为第n个取样点测得的药物质量浓度, C_i 为第i个取样点的药物质量浓度,A为透皮面积(3.14 cm²), V_0 为接收池中溶液的体积(18 mL), V 为取样体积(1.0 mL), Q_0 为对应药物在贴剂中单位面积的量

2.3 药效实验

2.3.1 小鼠热板实验 小鼠30只随机均分为3组:对照组、热熔胶贴剂组、橡胶膏组。实验前24 h于热板测痛仪[自制,温度(55±0.1) ℃]上测定各组小鼠痛阈值(以出现舔后足反应为指标),实验重复2次,以2次均值作为给药前痛阈值(痛阈值小于5 s或大于30 s的小鼠剔除)。除去各组小鼠背部约2 cm×2 cm的毛,脱毛区按1 cm×2 cm贴相应受试药贴,用不致敏医用胶布固定(对照组涂抹生理盐水)。每日敷贴12 h,连续给药4 d。于末次给药后按热板法记录小鼠30、60、90 min时的痛阈值。

2.3.2 小鼠扭体实验 小鼠分组与给药同“2.3.1”项,连续给药4 d。第4天给药后60 min,小鼠ip 0.6%醋酸0.2 mL/只,记录小鼠20 min内的扭体次数,计算扭体抑制率。

扭体抑制率=(对照组平均扭体次数-给药组平均扭体次数)/对照组平均扭体次数

2.3.3 小鼠耳廓肿胀实验 小鼠分组与给药同“2.3.1”项,连续给药4 d。第4天给药后60 min,小鼠右耳廓涂抹0.03 mL二甲苯致炎,致炎后30 min断颈处死小鼠,剪下左、右耳廓,用直径7 mm打孔器在左右耳相同部位冲下圆耳片,仔细除去组织液,称质量,计算肿胀度与肿胀抑制率。

肿胀度=(右耳片质量-左耳片质量)/左耳片质量

肿胀抑制率=(对照组平均肿胀度-给药组平均肿胀度)/对照组平均肿胀度

2.3.4 大鼠足肿胀实验 大鼠30只(雌雄各半)随机均分为3组:对照组、热熔胶贴剂组、橡胶膏组。

实验前24 h各组大鼠背部除毛约4 cm×4 cm,脱毛区按2 cm×2 cm敷贴相应受试药贴(对照组涂抹生理盐水),用不致敏医用胶布固定。每日敷贴12 h,连续给药4 d。第4天给药后60 min,于每只大鼠右足足跖向踝关节方向注射1%角叉菜胶1 mL,分别于注射后0.5、1、2、3、4 h用游标卡尺在同一部位测定大鼠左、右后足足掌厚度,计算肿胀度和肿胀抑制率。

肿胀度=(右足足掌厚度-左足足掌厚度)/左足足掌厚度

肿胀抑制率=(对照组平均肿胀度-给药组平均肿胀度)/对照组平均肿胀度

2.4 皮肤刺激性实验

豚鼠40只平均分成4组:完整皮肤热熔胶组、破损皮肤热熔胶组、完整皮肤橡胶膏组和破损皮肤橡胶膏组。实验采用自身左右侧对比,于给药前24 h,各组豚鼠背部脊柱两侧去毛,去毛面积约为体表面积的10%。去毛后24 h检查去毛皮肤是否因去毛受伤,受伤的皮肤不宜进行完好皮肤的刺激性实验。破损皮肤的制备:采用一次性注射器针头在去毛区消毒皮肤上划一“#”伤口,长宽均约3 cm,以渗血为度,左右两侧皮肤的破损程度应基本保持一致。热熔胶组豚鼠左侧去毛区敷贴热熔胶贴剂3 cm×3 cm,右侧做空白对照。橡胶膏组豚鼠左侧去毛区敷贴橡胶膏3 cm×3 cm,右侧作空白对照。将贴膏用无菌纱布及无刺激性医用胶布加以固定。每天给药1次,每次12 h,连续给药1周。

每次给药时肉眼观察并记录给药部位有无红斑和水肿以及是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄等情况。记录上述症状发生及消退时间。末次给药24 h后,将贴膏移除,用温水洗净皮肤,于去除贴膏后1、24、48、72 h肉眼观察并记录给药部位有无红斑和水肿情况,按表1进行评分,计算各组豚鼠反应平均分,按表2进行皮肤刺激程度评价^[7]。末次给药后72 h,剪下豚鼠背部贴药皮肤,10%福尔马林液固定,显微镜下观察(×100)皮肤组织的改变。

反应平均分=(红斑形成总分+水肿形成总分)/动物数

表1 皮肤刺激性反应及评分

Table 1 Reaction and score of skin irritation

刺激反应	分值	刺激反应	分值
无红斑	0	无水肿	0
红斑勉强可见	1	水肿勉强可见	1
红斑明显可见	2	水肿边缘高出周围皮肤	2
红斑中至重度	3	水肿隆起约1 mm,轮廓清楚	3
紫红斑并有焦痂形成	4	水肿隆起1 mm以上,范围扩大	4

表 2 皮肤刺激性评价标准

反应平均分	刺激性评价	反应平均分	刺激性评价
0.00~0.49	无刺激	3.00~5.99	中度刺激
0.50~2.99	轻度刺激	6.00~8.00	强刺激

2.5 数据处理

统计数据以 SPSS 13.0 软件进行分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间差异比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 两种剂型药物体外透皮特性比较

热熔胶贴剂中樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯、辣椒素及盐酸苯海拉明的体外透皮效果优于橡胶膏 ($P < 0.05$)。结果见图 1、表 3。

3.2 两种剂型的镇痛与抗炎效果比较

3.2.1 小鼠热板实验 在给药前对照组、热熔胶贴剂组和橡胶膏组小鼠的痛阈值无明显差别。给药后与对照组相比, 热熔胶贴剂组和橡胶膏组均显著提高小鼠的痛阈值 ($P < 0.05$), 而热熔胶贴剂组提高痛阈值的作用强于橡胶膏组 ($P < 0.05$), 表明热熔

胶贴剂组的镇痛作用更强。结果见表 4。

3.2.2 小鼠扭体实验 与对照组相比, 热熔胶贴剂组和橡胶膏组均能显著减少醋酸致小鼠的扭体次数 ($P < 0.05$); 而热熔胶贴剂组小鼠扭体次数明显少于橡胶膏组 ($P < 0.05$), 扭体抑制率 (58.78%) 高于橡胶膏组 (46.96%), 表明热熔胶贴剂组的镇痛作用更强。结果见表 5。

3.2.3 小鼠耳廓肿胀实验 与对照组相比, 热熔胶贴剂组和橡胶膏组均能显著减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀程度 ($P < 0.05$); 热熔胶贴剂组小鼠耳廓的肿胀度明显低于橡胶膏组 ($P < 0.05$), 肿胀抑制率 (56.98%) 高于橡胶膏组 (47.48%), 表明热熔胶贴剂的抗炎作用更强。结果见表 6。

3.2.4 大鼠足肿胀实验 与对照组相比, 热熔胶贴剂组和橡胶膏组均能显著减少角叉菜胶致大鼠的足肿胀程度 ($P < 0.05$); 而热熔胶贴剂组大鼠的肿胀度明显轻于橡胶膏组 ($P < 0.05$), 在不同时间点的肿胀抑制率均高于橡胶膏组, 表明热熔胶贴剂组的抗炎镇痛作用更明显。结果见表 7。

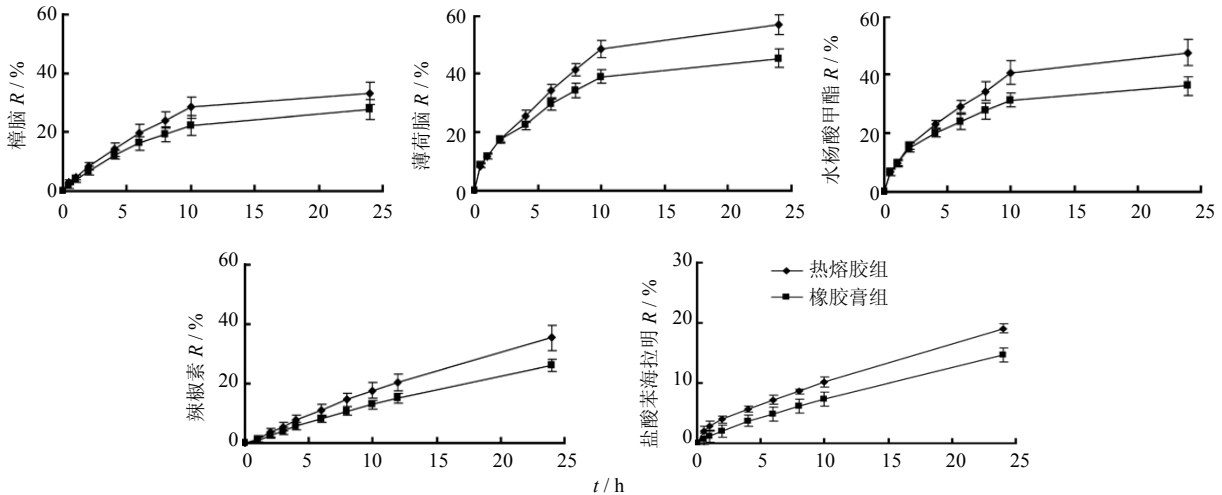


图 1 关节止痛膏两种剂型中的药物透皮吸收特性 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 1 Properties of transdermal permeability of Guanjie Zhitong Patches based on two preparations ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 3 关节止痛膏两种剂型中药物累积释放量 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Accumulated release amount of transdermal permeability of Guanjie Zhitong Patches with two preparations ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

剂型	24 h 药物累积透皮量 / ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$)				
	樟脑	薄荷脑	水杨酸甲酯	辣椒素	盐酸苯海拉明
热熔胶	474.01 \pm 54.50	162.22 \pm 9.74	272.01 \pm 24.99	2.71 \pm 0.17	17.65 \pm 0.68*
橡胶膏	397.14 \pm 49.57	129.43 \pm 8.87	207.03 \pm 19.89	1.57 \pm 0.11	13.62 \pm 1.05

与橡胶膏组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs rubber patch group

表4 关节止痛膏两种剂型对小鼠镇痛作用比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Evaluations of analgesic effect of Guanjie Zhitong Patches between two preparations ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药前痛阈值 / s	给药后痛域值 / s		
		30 min	60 min	90 min
对照	15.30 ± 3.13	14.40 ± 3.66	13.90 ± 3.25	14.10 ± 3.67
热熔胶贴剂	14.80 ± 4.31	25.90 ± 1.91 [▲]	24.90 ± 1.72 ^{▲**}	26.00 ± 3.83 ^{▲**}
橡胶膏	15.50 ± 3.67	22.30 ± 2.36 [▲]	21.50 ± 2.30 [▲]	20.80 ± 3.46 [▲]

与对照组比较: [▲]P<0.05; 与橡胶膏组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01, 下表同

[▲]P<0.05 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs rubber patch group, same as below

表5 关节止痛膏两种剂型对小鼠醋酸扭体反应的影响比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Analgesic effects by HAc-induced writhing response test of Guanjie Zhitong Patches with two preparations ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	扭体次数	抑制率 / %
对照	31.30 ± 3.95	—
热熔胶贴剂	12.90 ± 2.47 ^{▲**}	58.78
橡胶膏	16.60 ± 6.26 [*]	46.96

表6 关节止痛膏两种剂型对小鼠耳廓肿胀的作用比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Anti-inflammatory effects of Guanjie Zhitong Patches with two preparations on xylem-induced ear edema in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	肿胀度 / %	抑制率 / %
对照	66.99 ± 15.44	—
热熔胶贴剂	28.82 ± 16.12 ^{▲**}	56.98
橡胶膏	34.98 ± 17.89 [*]	47.48

表7 关节止痛膏两种剂型对大鼠足肿胀的作用比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Anti-inflammatory effects of Guanjie Zhitong Patches with two preparations on albumin-induced paw edema in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	肿胀度					抑制率 / %				
	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h
对照	21.11 ± 5.20	23.67 ± 4.85	29.28 ± 12.36	28.77 ± 8.63	26.05 ± 10.10	—	—	—	—	—
热熔胶贴剂	12.37 ± 4.05 ^{▲**}	13.38 ± 4.06 ^{▲**}	20.01 ± 2.98 ^{▲**}	16.90 ± 5.36 ^{▲**}	13.69 ± 3.29 ^{▲**}	41.40	41.36	31.65	41.26	47.45
橡胶膏	14.67 ± 4.52 [▲]	16.53 ± 4.29 [▲]	21.99 ± 3.56 [▲]	18.59 ± 4.56 [▲]	19.54 ± 5.76 [▲]	30.51	30.16	24.90	35.38	24.99

药效实验结果提示, 关节止痛膏两种剂型均具有一定的抗炎镇痛效果, 而以热熔胶为基质的贴剂抗炎镇痛效果更为明显, 这与该剂型在体外透皮实验中表现出来的良好透皮特性是相对应的。

3.3 两种剂型的皮肤刺激性比较

对于热熔胶贴剂, 完整皮肤组和破损皮肤组豚鼠在给药部位均未出现红斑和水肿, 表明其对皮肤无刺激性。对于橡胶膏剂, 完整皮肤组和破损皮肤组豚鼠在给药部位均出现轻度的皮肤刺激反应, 停药后皮肤红斑和水肿逐渐消失。结果见表8。

组织学观察可见, 对于热熔胶贴剂, 完整皮肤组和破损皮肤组豚鼠皮肤均未见表皮有细胞变性、坏死、糜烂以及溃疡形成, 真皮或皮下组织内血管无扩张、充血及嗜中性白细胞浸润等赋形剂引起的刺激性病变。对于橡胶膏贴剂, 在完整皮肤组和破损皮肤组豚鼠皮肤中均发现炎性细胞聚集(图2中箭头所示),

表8 关节止痛膏两种剂型对豚鼠皮肤刺激性评价 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 8 Evaluation of Guanjie Zhitong Patches with two preparations on skin irritation of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	刺激性评分				
	1 h	24 h	48 h	72 h	
橡胶膏	完整皮肤	2.67	1.32	0.78	0.31
	破损皮肤	2.31	1.78	1.01	0.27
热熔胶	完整皮肤	0	0	0	0
	破损皮肤	0.36	0	0	0

表明橡胶膏贴剂对皮肤具有一定的刺激作用。

4 讨论

热熔胶是一种新型的无溶剂型的压敏胶, 以其为基质制备贴剂耗能少, 对环境污染较小^[6]。前透皮实验结果表明, 与传统的橡胶膏相比, 药物在热

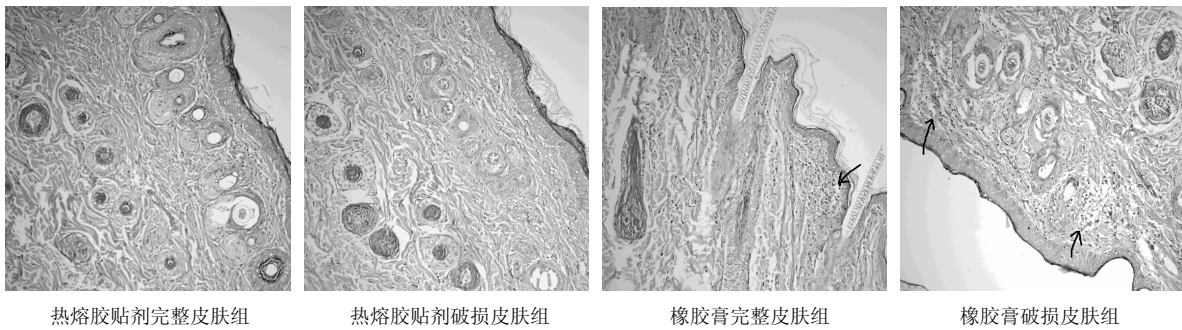


图 2 关节止痛膏两种剂型对豚鼠皮肤给药部位的组织学观察

Fig. 2 Histological observation on guinea pig skin section after application of Guanjie Zhitong Patches with two preparations

熔胶基质中的扩散速率更快，从而在皮肤表面形成更高的浓度梯度，增加了药物的皮肤透过量^[8]。这是因为热熔胶基质不含活性官能团，与处方中的药物，尤其是脂溶性较好的药物（挥发油类）相容性较好，药物释放较快^[6]；另一方面，热熔胶黏度要比橡胶小，根据 Stokes 方程，基质黏度较小，利于药物扩散^[9]。因此，药物在热熔胶基质中的释放速率比在橡胶膏中的要高，致使热熔胶基质的透皮效果强于橡胶膏。在本实验中，对两种剂型的关节止痛膏的抗炎镇痛作用对比的结果显示，用热熔胶基质制备的关节止痛膏比传统橡胶膏具有更强的抗炎镇痛作用，这和压敏胶基质促进药物透皮的作用是相对应的。此外，皮肤刺激实验结果表明，热熔胶制备的关节止痛膏对豚鼠皮肤刺激性小于橡胶膏贴剂，这是因为热熔胶贴剂在制备时不需加入有机试剂，同时本身不具有活性官能团的缘故。综上所述，热熔胶是一种制备中药贴膏的理想基质，具有透皮快、疗效好、皮肤刺激性小及安全性高的特点。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
[2] 王承潇, 汤秀珍, 沈平孃. 热熔压敏胶应用于中药贴剂

的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 496-499.

- [3] Webster I. Recent developments in pressure-sensitive adhesives for medical applications [J]. *Int J Adhes*, 1997, 17(1): 69-73.
[4] 汤秀珍, 王承潇, 张皓, 等. 星点设计-效应面法优化关节止痛膏贴剂处方 [J]. 中草药, 2012, 43 (1): 86-90.
[5] 张皓, 汤秀珍, 韩伟, 等. 热熔胶和橡胶关节止痛膏中的挥发油成分体外释放对比研究 [J]. 光谱实验室, 2012, 29(6): 3388-3391.
[6] Wang C X, Han W, Tang X Z, et al. Evaluation of drug release profile from patches based on Styrene-Isoprene-Styrene block copolymer: The effect of block structure and plasticizer [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(2): 556-567.
[7] 梁秉文. 中药经皮给药制剂技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
[8] Guy R H, Hadgraft J. Rate control in transdermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 1992, 82(2): R1-R6.
[9] Liu D Z, Sheu M T, Chen C H. Release characteristics of lidocaine from local implant of polyanionic and polycationic hydrogels [J]. *J Controlled Release*, 2007, 118(3): 333-339.