

• 药剂与工艺 •

Box-Behnken 试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究

林媛媛¹, 刘静¹, 王冬梅¹, 徐月红^{1*}, 武孔媛², 刘小龙³, 黄庆³

1. 中山大学药学院, 广东 广州 510006

2. 广东华南新药创制中心, 广东 广州 510663

3. 佛山拜澳生物科技有限公司, 广东 佛山 510100

摘要: **目的** 运用 Box-Behnken 试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂的处方并研究其体外透皮吸收行为。 **方法** 以凝胶膏剂初黏力、均匀性、涂展性、稠度、皮肤追随性、反复揭贴性与残留等多个指标的综合评分为响应值, 采用 Box-Behnken 试验设计法, 对聚丙烯酸钠 NP 800、甘羟铝、填充剂的用量进行优化, 确定最佳处方组合并进行验证试验; 采用改良的 Franz 扩散池, 通过体外透皮试验, 用 HPLC 法同时测定最佳处方中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外透皮渗透量。 **结果** 优选出宝泻灵凝胶膏剂最佳配方为聚丙烯酸钠 NP 800-甘羟铝-填充剂 (0.82 : 0.02 : 1.56), 填充剂和交联剂甘羟铝的用量是最主要影响因素, 体外透皮行为符合零级动力学过程。 **结论** 优选的宝泻灵凝胶膏剂膏体均匀, 稠度适宜, 易涂布, 黏着性及透皮效果好, 可为宝泻灵的新制剂开发提供基础。

关键词: 宝泻灵提取物; 凝胶膏剂; Box-Behnken 试验设计; 响应面法; 透皮吸收

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)09-1238-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.09.008

Optimization for prescription of Baoxieling Hydrogel Patch using Box-Behnken test design and research on its transdermal permeability *in vitro*

LIN Yuan-yuan¹, LIU Jing¹, WANG Dong-mei¹, XU Yue-hong¹, WU Kong-yuan², LIU Xiao-long³, HUANG Qing³

1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

2. The South China Center for Innovative Pharmaceuticals, Guangzhou 510663, China

3. Foshan Biours Biotechnology Co., Ltd., Foshan 510100, China

Abstract: Objective To optimize the prescription of Baoxieling Hydrogel Patch (BHP) using Box-Behnken test design and to investigate its transdermal absorption properties *in vitro*. **Methods** Taking the comprehensive scores of the early adhesion, uniformity, ductility, consistence, skin adhesive ability, repeated exposing paste, and residue as response values, Box-Behnken test design was used to optimize the amounts of sodium polyacrylate NP 800, aluminum glycinate, and fillers, and to validate the optimal formulation. The percutaneous permeation of cinnamaldehyde, eugenol, evodiamine, and rutaecarpine in the optimal formulation was studied by *in vitro* transdermal delivery experiment with Franz diffusion cells and their contents were determined by HPLC. **Results** The optimal ratio of the prescription was as follows: sodium polyacrylate NP 800-aluminum glycinate-fillers (0.82 : 0.02 : 1.56). The foremost factors were fillers and aluminum glycinate. Its transdermal absorption met zero order dynamic process. **Conclusion** The optimal prescription has uniform paste, suitable consistence, easy ductility, moderate adhesion, and perfect transdermal effect. It could provide the foundation for the development of new prescription of Baoxieling.

Key words: Baoxieling extract; hydrogel patch; Box-Behnken test design; response surface methodology; transdermal absorption

收稿日期: 2014-01-19

基金项目: 广东省重大科技专项, 新制剂与新释药系统技术平台 (2008A08004)

作者简介: 林媛媛 (1989—), 女, 硕士, 研究方向为药物新剂型。E-mail: yylin1120@163.com

*通信作者 徐月红, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型的研究。Tel/Fax: (020)39943119 E-mail: lssxyh@mail.sysu.edu.cn

宝泻灵由吴茱萸、丁香、肉桂 3 味药物组成，为临床确有疗效的抗小儿腹泻的经验方。临床的传统用法为将各药材按照处方比例混和、研磨后，用醋调成糊状，贴敷于小儿神阙穴，用纱布固定。传统用法存在黏着力差，药粉易于散落，调制方法落后，质量稳定性差，患者不能方便用药等缺点。

本研究将此临床验方开发为一种新型透皮制剂——凝胶膏剂。凝胶膏剂（原巴布膏剂 cataplasm），系指提取物、饮片或和化学药物与适宜的亲水性基质混匀后，涂布于背衬材料上制成的贴膏剂^[1]，具有贴敷舒适透气，载药量大，对皮肤无刺激性及致敏性，可以反复揭扯和贴敷，不污染衣物，无残留等优点。本实验在自制宝泻灵提取物^[2]的基础上，采用 Box-Behnken 试验设计法^[3-6]，以初黏力、均匀性、涂展性、稠度、皮肤追随性、反复揭贴性与残留等多指标的综合评分为响应结果，运用 Box-Behnken 试验设计法对宝泻灵凝胶膏剂处方进行优化，并对优选出的最佳处方的体外透皮吸收行为进行研究，为进一步开发宝泻灵凝胶膏剂新药提供基础。

1 仪器与材料

日本岛津 LC—20AB 型高效液相色谱仪（配有 SPD—M20A 检测器，LC solution 工作站）；初黏力测试仪（济南兰光机电技术发展中心）；Precisa 电子天平（瑞士普利塞斯公司）；TK—12D 型透皮扩散测试仪（上海楷凯科技贸易有限公司）。

甘油（天津百世化工有限公司）；ViscomateTM 聚丙烯酸钠 NP800（日本昭和电工株式会社）；羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、聚乙烯吡咯烷酮 K30（PVP K30），国药集团化学试剂有限公司；丙二醇（天津市富宇精细化工有限公司）；微粉硅胶（安徽山河药用辅料股份有限公司）；高岭土（上海五四化学试剂厂）；甘羟铝（广州拜澳生物科技有限公司）；EDTA-Na₂、酒石酸，天津市福晨化学试剂厂；

宝泻灵提取物（自制，经 HPLC 测定其中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱及吴茱萸次碱分别不低于 0.45%、6.0%、0.15%、0.09%）；对照品桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱、吴茱萸次碱（中国食品药品检定研究院，质量分数分别为 99.5%、99.7%、99.7%、99.4%，批号分别为 110710-201016、110725-201112、110802-200606 和 110801-201006）；HPLC 用试剂均为色谱纯。

雄性 Wistar 大鼠，体质量 180~220 g，中山大学实验动物中心提供，动物使用许可证号 SCXK（粤）2011-0029。

2 方法与结果

2.1 凝胶膏剂的制备

根据药效预试验，宝泻灵凝胶膏剂中提取物的量为 1.0 g/贴。同时依照课题组前期工艺的预试验，宝泻灵凝胶膏剂的制备工艺为分别取处方量的甘羟铝、EDTA-Na₂、聚丙烯酸钠 NP800、CMC-Na 和 PVP K30，加入处方量的甘油和丙二醇中混合均匀，作为 A 相；将处方量的酒石酸加入水中，待溶解后加入微粉硅胶和高岭土，边加边搅拌，再加入宝泻灵提取物搅拌均匀，作为 B 相；最后，将 A 相缓慢加入 B 相，边加边搅拌至均匀，然后用压延法涂布于无纺布上，盖上防粘纸，室温放置至成型，即可。

2.2 单因素考察

预试验发现酒石酸的量对膏体制备过程的稠度与膏体交联成型的速度影响很大，所以对酒石酸进行单因素考察。固定其他用量（包括甘羟铝），改变酒石酸/甘羟铝的比值分别为 1.5、2.0、2.5、3.0、4.0，按“2.1”项下方法制备凝胶膏剂，对膏体的稠度和交联速度进行评分，相应评分标准（I）见表 1。酒石酸用量对凝胶膏剂稠度与交联速度的影响结果见图 1，当酒石酸是甘羟铝量的 2.5 倍时评分最高，故在后续响应面优化时固定酒石酸与甘羟铝比例为 2.5 : 1。

表 1 评分标准 (I)

Table 1 Scoring criteria (I)

指标	分值	评价标准
稠度	0~100	反映了在制备过程中搅拌的难易，稠度越大，越难搅拌。100 分：混合过程中膏体稠度较小，易于搅拌；0 分：膏体非常稠，难以搅拌均匀；按搅拌难易稠度分为 6 个等级：0、20、40、60、80、100 分
交联速度	0~100	通过膏体涂布后至交联固化基本完成的所需时间进行评价，时间越长，交联速度越慢。100 分：涂布后第 2 天即可完成固化；0 分：涂布后 6 d 或以上才可完成固化；按交联时间交联速度分为 6 个等级：0、20、40、60、80、100 分

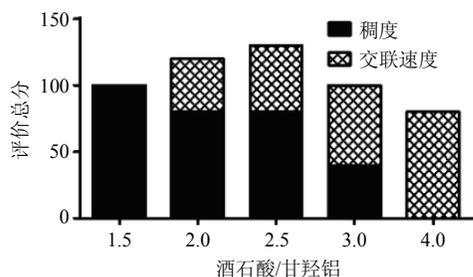


图1 酒石酸/甘羟铝比值对凝胶膏剂稠度与交联速度的影响

Fig. 1 Effect of ratio of tartaric acid to aluminium glycinate on consistence and crosslinking speed of BHP

2.3 Box-Behnken 试验设计优化

2.3.1 考察指标^[7] 以初黏力评分和综合感官评分(均匀性、涂展性、稠度、皮肤追随性以及反复揭贴性与残留)的多指标综合评价总分(评价总分=初

黏力评分+综合感官评分)为指标。

(1) 初黏力的测定^[1]: 参照《中国药典》2010年版(一部)贴膏剂黏附力测定法第一法, 采用斜坡滚球法测定。

(2) 综合感官指标: ①均匀性: 在制备搅拌过程中膏体分散均匀, 无颗粒无胶团者为满分20分; ②涂展性: 用于考察可涂布能力, 抛锚性好, 涂布时膏体不断条为满分20分; ③稠度: 用于考察膏体的流动性, 各相及混合相稠度都较佳, 易于搅拌为满分20分; ④皮肤追随性: 取成型凝胶膏剂3片, 每次取一片贴于手背, 用力甩动10次未脱落者为满分20分; ⑤反复揭贴性与残留: 取成型凝胶膏剂3片, 每次取1片反复揭开、粘贴于手腕背部, 反复3次, 最后1次揭帖后用力甩10次不脱落且无膏体残留为满分20分。

(3) 评分标准^[8-9]: 评分标准(II)见表2。

表2 评分标准(II)

Table 2 Scoring criteria (II)

指标	分值	评分标准
初黏力	0~20	20分: 24~26号球; 16分: 20~22号球; 12分: 16~18; 8分: 14~15.5号球; 4分: 10~13号球; 0分: 8号球以下
均匀性	0~20	20分: 膏体分散均匀, 无胶团颗粒; 0分: 膏体表面凹凸不平或有明显结块; 按均匀程度分为6个等级: 0、4、8、12、16、20分
涂展性	0~20	20分: 抛锚性好, 涂布时膏体不断条; 0分: 大面积溢出背衬或抛锚性太差无法涂布; 按涂展性分为6个等级: 0、4、8、12、16、20分
稠度	0~20	20分: A、B相及其混合物和最终膏体稠度都较佳, 易于搅拌; 0分: A、B相及其混合物和最终膏体都很稠, 难以搅拌均匀; 按稠度分为6个等级: 0、4、8、12、16、20分
皮肤追随性	0~20	20分: 贴于手腕上, 用力甩动10次, 不脱落, 与皮肤黏附紧密, 膏体在皮肤上残留少; 0分: 不能黏在皮肤上, 多次脱落或膏体在皮肤上残留很多; 按追随程度分为6个等级: 0、4、8、12、16、20分
反复揭贴性与残留	0~20	将成型凝胶膏剂反复揭开、粘贴于手腕背部, 重复3次。20分: 最后1次揭帖后无膏体残留, 用力甩10次不脱落; 0分: 大量膏体残留; 按揭贴性与残留性分为6个等级: 0、4、8、12、16、20分

2.3.2 试验设计 在基质品种和用量预试验结果的基础上, 采用 Design Expert 8.05 软件进行 Box-Behnken 设计安排试验, 选用以下基质进行配方因素考察: 聚丙烯酸钠 NP 800 用量(A)、甘羟铝(B)、填充剂(微粉硅胶-高岭土 1:1, C) 3个影响因素, 按评分标准评分, 设计3因素3水平共17个试验点的响应面试验, 17个试验点分为12个析因点和5个零点对处方进行优化, 按上述工艺流程制备凝胶膏剂, 试验因素与水平编码见表3。根据 Box-

Behnken 试验设计因素水平表安排, 以随机次序进行试验, 结果见表3。

2.3.3 数据处理与分析 通过 Design Expert 8.05 软件对试验数据进行多元回归拟合分析, 得到的基质综合评分与基质因素变量的二次回归方程模型为 $Y=115.20+0.50 A-11.00 B-15.50 C-8.00 AB-7.00 AC-14.00 BC-25.10 A^2-34.10 B^2-17.10 C^2$, 方程中各项系数绝对值的大小直接反映了各因素对指标值的影响程度, 系数的正负反映了其影响

表3 响应面实验设计与结果

Table 3 Design and results of response surface experiment

试验号	A/g	B/g	C/g	初黏力	综合感官	评价总分
1	1.0 (1)	0.03 (1)	2 (0)	4	32	36
2	0.8 (0)	0.03 (1)	3 (1)	4	24	28
3	1.0 (1)	0.01 (-1)	2 (0)	4	72	76
4	1.0 (1)	0.02 (0)	1 (-1)	16	84	100
5	0.8 (0)	0.01 (-1)	1 (-1)	4	68	72
6	0.6 (-1)	0.02 (0)	3 (1)	8	52	60
7	0.6 (-1)	0.01 (-1)	2 (0)	4	56	60
8	0.8 (0)	0.01 (-1)	3 (1)	20	56	76
9	0.8 (0)	0.02 (0)	2 (0)	16	96	112
10	0.8 (0)	0.02 (0)	2 (0)	20	100	120
11	0.8 (0)	0.03 (1)	1 (-1)	8	72	80
12	0.6 (-1)	0.02 (0)	1 (-1)	16	68	84
13	0.8 (0)	0.02 (0)	2 (0)	16	96	112
14	0.8 (0)	0.02 (0)	2 (0)	16	100	116
15	1.0 (1)	0.02 (0)	3 (1)	8	40	48
16	0.6 (-1)	0.03 (1)	2 (0)	4	48	52
17	0.8 (0)	0.02 (0)	2 (0)	16	100	116

的方向。由方程可知，各因素对凝胶膏剂质量影响的次序为 C>B>A，即填充剂>甘羟铝>聚丙烯酸钠 NP 800。

从表4可以看出，此模型 $P<0.001$ ，响应面回归模型达到极显著水平。相关系数越接近 1，说明模型的预测值与实验值的相关性就越好。这里相关系数 $R^2=0.9891$ ，说明该模型可以很好地描述实验结果。模型失拟项表示模型预测值与实际值不拟合

的概率^[10]，表4中失拟项的 P 为 0.144 4>0.100，说明该方程对试验结果拟合良好。变异系数 (CV) 值越低，表示实验变异性越小、稳定性越好，本实验中为 5.89%，较低，说明实验操作可信。由表4可知，模型中 B、C、AB、AC、BC、 A^2 、 B^2 、 C^2 项具有显著性，表明各个自变量与因变量之间不是简单的线性关系，具有一定的交互作用。在各影响因素中，因素 C 的影响最大，其次是因素 B。

由图2的响应面的3D图和等高线图，可直观

表4 响应面实验方差分析

Table 4 ANOVA of response surface experiment

误差来源	离均差平方和	自由度	F值	P值
模型	13 838.73	9	70.44	<0.000 1
A	2	1	0.092	0.770 9
B	968	1	44.34	0.000 3
C	1 922	1	88.05	<0.000 1
AB	256	1	11.73	0.011 1
AC	196	1	8.98	0.020 0
BC	784	1	35.92	0.000 5
A^2	2 652.67	1	121.52	<0.000 1
B^2	4 896.04	1	224.30	<0.000 1
C^2	1 231.2	1	56.40	0.000 1
残差	152.8	7		
失拟	108	3	3.21	0.144 4
纯误差	44.8	4		
总相关	13 991.53	16		
R^2			0.989 1	
CV / %			5.89	

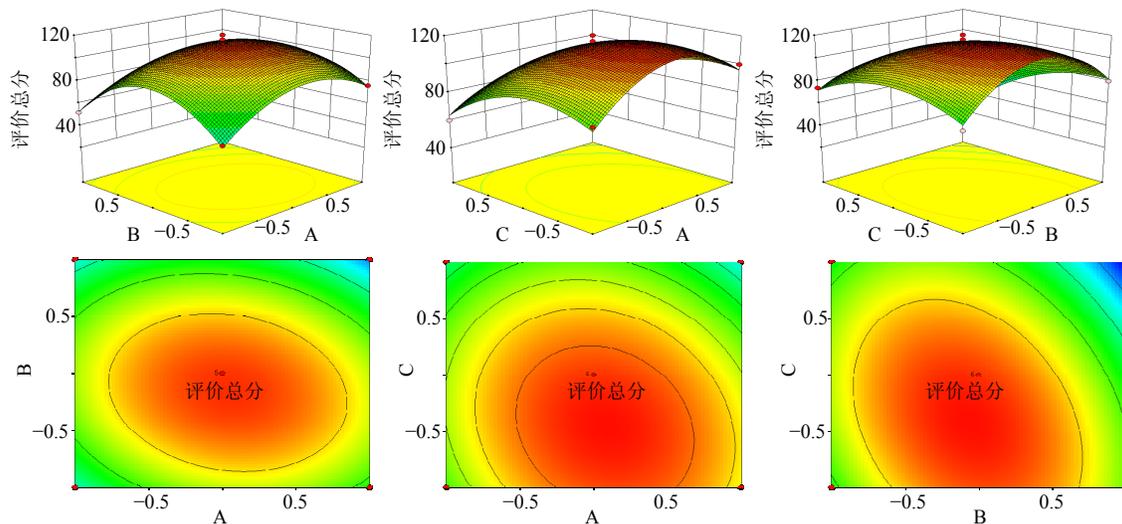


图2 交互效应影响凝胶膏剂质量的曲面图和等高线图

Fig. 2 Response surface plot and contour plot of effects on quality of BHP

地反映各因素的交互作用对响应值的影响以及最优条件下各因素的取值。图2中响应面曲线都较陡,等高线图均为椭圆形,说明3个因素之间具有显著性交互作用,这和方差分析的结果相一致。

2.3.4 验证试验 根据 Box-Behnken 试验所得的结果和二次多项回归方程,利用 Design Expert 8.0.5 软件优选得到,在 NP 800 为 0.82 g、甘羟铝为 0.02 g、填充剂为 1.56 g 的条件下,其最大评价总分为 119.06。按照最佳处方条件制备了 3 批样品进行验证,见表 5。结果显示评价总分为 118.67 ± 2.31 ,与模拟值基本接近,表明预测值和真实值之间有很好的拟合性,进一步验证了模型的可靠性。

表 5 验证试验结果

Table 5 Results of verification test

试验号	A/g	B/g	C/g	初黏力	综合感官	评价总分
1	0.82	0.02	1.56	20	100	120
2	0.82	0.02	1.56	20	96	116
3	0.82	0.02	1.56	20	100	120

2.4 分析方法的建立

2.4.1 色谱条件^[2] 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.2%冰醋酸水溶液,线性梯度洗脱: 0~22 min, 30%~90%乙腈; 体积流量 1.0 mL/min, 进样量 20 μL; 桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的检测波长分别选为各化合物的最大吸收波长 288、280、267、342 nm。

2.4.2 线性关系考察 精密称取对照品桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱一定量,用甲醇溶解,制成桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱、吴茱萸次碱质量浓度分别为 78.0、1 008.8、59.2、37.6 μg/mL 的对照品储备液,精密量取适量分别配成系列对照品溶液,各进样 20 μL,按上述色谱条件测定峰面积。以峰面积 (Y) 对各化合物质量浓度 (X) 进行线性回

归,得桂皮醛的回归方程为 $Y=223\ 411 X+239\ 906$, $r=0.999\ 5$,在 0.039~78 μg/mL 呈良好的线性关系;丁香酚的回归方程为 $Y=18\ 206 X+433\ 322$, $r=0.999\ 1$,在 0.504 40~1 008.8 μg/mL 呈良好的线性关系;吴茱萸碱的回归方程为 $Y=43\ 928 X+35\ 635$, $r=0.999\ 5$,在 0.029 6~59.2 μg/mL 呈良好的线性关系;吴茱萸次碱的回归方程为 $Y=177\ 640 X+83\ 164$, $r=0.999\ 6$,在 0.018 8~37.6 μg/mL 呈良好的线性关系。

2.5 体外透皮试验^[11]

2.5.1 离体皮肤的制备 取健康雄性 Wistar 大鼠断颈处死,用电剃刀除去腹部鼠毛,剥离腹部鼠皮,除去皮下脂肪层,用生理盐水洗净,并检查其完整性,洗净后置-20 °C 冰箱中冷冻保存备用。

2.5.2 体外透皮试验 实验前将皮肤取出,37 °C 生理盐水中解冻,固定于改良 Franz 扩散池(透过面积 2.08 cm²)上,使角质层面向供给室。将凝胶膏剂贴于鼠皮上,接收液为预热至 37 °C 的乙醇-聚乙二醇 400-生理盐水(3:3:4)^[12],于 (37±0.1) °C 保温,转速 250 r/min。分别于 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取出 1 mL 接收液,同时补加同温等量空白接收液,并排出接收室内气泡。样品经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后进行 HPLC 法测定其中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱 4 个指标成分的质量浓度,并计算累积透过量 (Q, μg/cm²),以 Q-t 作图,结果见图 3,将 Q 对 t 回归,得 4 种指标成分的渗透曲线方程,见表 6,从拟合的直线斜率得出宝泻灵凝胶膏剂中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱 4 个指标的体外透皮速率 (J_s) 分别为 0.32、115.89、0.24、0.47 μg/(cm²·h)。

3 讨论

3.1 优化设计方法的选择

Box-Behnken 试验设计是响应曲面优化设计法中的一种,被广泛地应用于生物工程、食品工程及

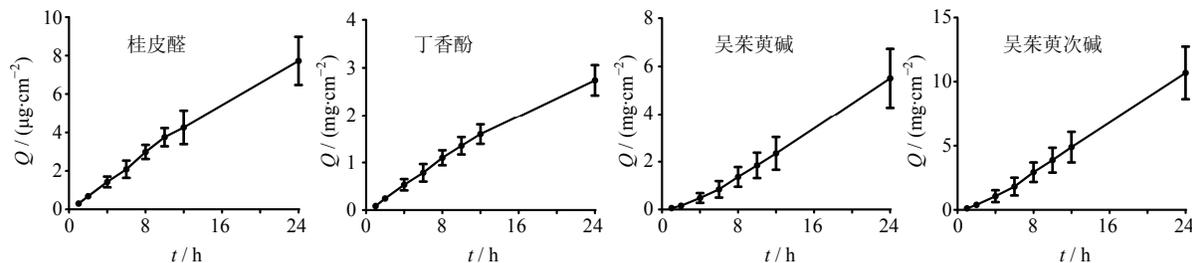


图 3 宝泻灵凝胶膏剂中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外透皮渗透曲线 (n=6)

Fig. 3 *In vitro* transdermal permeation curves of cinnamaldehyde, eugenol, evodiamine, and rutaecarpine in BHP (n=6)

表 6 宝泻灵凝胶膏剂中桂皮醛、丁香酚、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的透皮渗透动力学 ($n = 6$)

Table 6 Transdermal permeation dynamics of cinnamaldehyde, eugenol, evodiamine and rutaecarpine in BHP ($n = 6$)

指标成分	渗透曲线方程	r	渗透速率 / ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)
桂皮醛	$Q=0.32t+0.19$	0.996 1	0.32
丁香酚	$Q=115.89t+84.69$	0.993 2	115.89
吴茱萸碱	$Q=0.24t-0.44$	0.996 0	0.24
吴茱萸次碱	$Q=0.47t-0.69$	0.998 2	0.47

许多其他工程领域的过程优化, 其在药学领域的应用主要在于优化各种中药的提取^[12]以及制剂处方工艺^[5]。文献报道^[8-9,13-14], 凝胶膏剂的基质配方常采用正交或均匀设计进行优化。而正交设计和均匀设计都未能给出直观的图形, 因而也不能直观看出其最优化点, 虽能找出最优值, 但难以直观地判别优化区域。而且它们是基于线性模型的设计, 一般响应值在最佳实验条件区域附近变化比较灵敏, 实验条件的微小变化可造成响应值的大幅变化^[15]。而 Box-Behnken 中心组合设计采用非线性模型拟合, 建立一个包括各因素及其一次项平方项和任何 2 个因素之间的交互作用项的数学模型, 从而拟合出因素与响应间的全局函数关系, 然后通过对函数响应面和等高线的分析, 对影响响应值的各因素水平及其交互作用进行优化和评价, 快速有效地确定多因素系统的最佳条件^[5,15], 所得结果更加直观, 便于分析。本实验中采用 Box-Behnken 试验设计法筛选出影响凝胶膏剂质量的显著因素, 研究出各因素之间的交互作用, 并通过统计分析对模型进行显著性检验优化出最佳组合和最优响应值, 验证试验结果表明采用 Box-Behnken 试验设计优化宝泻灵凝胶膏剂处方简单准确可行。

3.2 基质的影响

传统凝胶膏剂的基质一般为非交联型, 受湿热影响膏体会变稀溢出, 揭下膏贴时往往有膏体残留, 污染衣物。而宝泻灵凝胶膏剂为交联型凝胶膏剂, 其中高价金属离子与水溶性骨架材料形成交联网络结构, 极大地提高了凝胶膏剂的内聚力。本凝胶膏剂选用聚丙烯酸钠 NP 800 作为骨架材料, CMC-Na 和 PVP K30 作为增黏剂, 甘羟铝作为交联剂, EDTA-Na₂ 作为螯合剂, 酒石酸作为交联调节剂, 甘油和丙二醇作为保湿剂, 微粉硅胶和高岭土作为

填充剂。其中聚丙烯酸钠 NP 800 是聚丙烯酸系中酸性最高的型号, 随着酸性的增加, 在凝胶膏剂中使用时的黏着力也会增加, 配合在酸性环境下比较稳定的药物会有较好的效果, 而本提取物偏酸性, 所以选 NP 800 作为骨架材料较合适; 参考文献^[9,16]并结合预实验筛选, 选用甘羟铝和酒石酸作为交联剂和交联调节剂, 单因素试验发现, 酒石酸质量分数越低, 交联速度越慢, 则膏体成型越慢; 但质量分数过高, 则膏体在短时间内就会交联变稠从而不易于涂布, 所以适宜的酒石酸用量可保证最佳的制备、涂布以及成型过程。

微粉硅胶和高岭土疏松多孔, 可吸附挥发油等油性物质, 且可作为填充剂增加膏体强度, 所以在制备 B 相时用其与提取物混合以吸附提取物中的挥发油, 微粉硅胶密度小, 体积大, 达到同样的吸附效果则膏体稠度大, 所以加入高岭土代替部分微粉硅胶。由 Box-Behnken 试验设计优化结果显示填充剂对宝泻灵凝胶膏剂质量具有显著性影响, 确证了填充剂对含挥发性药物的凝胶膏剂的成型的重要性。

除增黏剂外, 骨架材料聚丙烯酸钠是产生黏性的主要因素, 一般聚丙烯酸钠量越大, 黏性越大, 但是如果交联剂的量偏大, 则膏体会交联过度, 黏性降低; 交联剂的量不足, 则内聚力不够, 易导致揭贴后有残留。所以, 同 Box-Behnken 试验设计优化的结论一致, 交联剂的量对膏体质量的影响较骨架材料影响更大。

3.3 体外透皮吸收

由于宝泻灵由吴茱萸、丁香和肉桂 3 味药材组成, 分别选择各药材相应的主要质量控制指标成分作为体外透皮扩散试验的指标性成分, 以全面反映方中各药味的透皮行为, 其中吴茱萸选择吴茱萸碱和吴茱萸次碱, 丁香选择丁香酚, 肉桂选择桂皮醛。另外, 本课题组前期建立的液相色谱系统的分析结果表明在一种色谱系统下可稳定地检出此 4 种成分。体外透皮试验结果表明 Box-Behnken 试验设计优选出的处方可稳定持续释放各药味的指标成分并促进其经过皮肤吸收, 同时也表明凝胶膏剂中 3 味药均能经过皮肤渗透。

凝胶膏剂的透皮速率是评价其质量的主要指标, 从透皮渗透曲线可以看出, 4 个指标成分在皮肤中的渗透都可以维持 24 h 以上, 其中丁香酚的渗透速率最快, 这不仅由于其在宝泻灵提取物中的含量较大, 还与其本身具有渗透促进作用相关^[17]。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 王冬梅, 李静, 徐月红, 等. 宝泻灵提取物的体外透皮吸收研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1487-1490.
- [3] 王芳, 翟文婷, 李艳丽, 等. Box-Behnken 效应面法优化穿心莲内酯-PLGA 微球处方研究 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1743-1747.
- [4] Gong W J, Zhang Y P, Zhang Y J, et al. Optimization strategies for separation of sulfadiazines using Box-Behnken design by liquid chromatography and capillary electrophoresis [J]. *J Cent South Univ Technol*, 2007(2): 196-201.
- [5] 张艳, 李永哲. 响应面法及其在药学领域中的应用 [J]. 吉林化工学院学报, 2012, 29(7): 20-26.
- [6] 郝吉福, 房信胜, 王建筑, 等. 应用 Box-Behnken 实验设计优化水飞蓟素固体脂质纳米粒处方研究 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2221-2225.
- [7] 鹿静, 魏希颖, 张琼, 等. 灯盏花素巴布剂的处方优选 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 504-507.
- [8] 薛宝娟, 龙致贤, 王玉蓉. 均匀设计法优选玄麝止痛巴布剂基质配方研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(6): 499-501.
- [9] 白才堂, 吕竹芬, 谢清春, 等. 正交试验优选竭红跌打巴布剂基质处方 [J]. 中国药房, 2011, 22(31): 2911-2913.
- [10] 代文亮, 程龙, 陶文沂. 响应面法在紫杉醇产生菌发酵前体优化中的应用 [J]. 中国生物工程杂志, 2007, 27(11): 66-72.
- [11] 梁秉文. 经皮给药制剂 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992.
- [12] 胡道德, 顾磊, 姚慧娟, 等. 中药提取及优化的研究进展 [J]. 医药导报, 2009, 28(1): 80-83.
- [13] 刘淑芝, 费虹, 郭春燕, 等. 均匀设计法优选中药巴布剂基质配方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(1): 17-18.
- [14] 刘淑芝, 费虹, 汤亚池, 等. 中药巴布剂制备工艺的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 9-11.
- [15] 姜雯, 何承辉, 薛桂蓬, 等. Box-Behnken 中心组合设计优化复方一枝蒿滴丸成型工艺 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1134-1140.
- [16] 宋信莉, 刘文. 正交试验法优选老鹤草巴布剂基质配方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 52-54.
- [17] 彭宅彪, 张琼光, 代虹健, 等. 丁香酚的药理学研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 2079-2081.