

• 药剂与工艺 •

三七接骨凝胶膏剂的制备及体外透皮特性研究

张传辉^{1,2}, 贾成友¹, 李 微¹, 赵凤平¹, 禹奇男¹, 于金英¹, 王云红^{2*}, 杨荣平^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065

摘要: **目的** 制备三七接骨凝胶膏剂并对其体外透皮特性进行研究。**方法** 在单因素考察的基础上, 利用中心复合设计-效应面法, 以外观性状、初黏力、持黏力、剥离强度为指标优化三七接骨凝胶膏剂最佳基质处方, 并采用 Franz 扩散池法, 以川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1}、三七皂苷 R₁ 为指标成分, 对其进行体外透皮研究。**结果** 凝胶膏剂最佳处方为 ViscomateTM NP700-卡波姆 940-PVPK90-高岭土-甘羟铝 (1.86 : 1.48 : 0.49 : 0.5 : 0.16); 24 h 内川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1}、三七皂苷 R₁ 的体外透皮速率依次为 1.868、4.233、1.149、1.558 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。**结论** 三七接骨凝胶膏剂具有较好的释药性和透皮性, 透皮行为符合零级动力学过程。

关键词: 三七接骨凝胶膏剂; 中心复合设计; 效应面法; HPLC; 透皮吸收

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)05-0654-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.05.008

Preparation of Sanqi Hydrogel Patch used for setting a bone and study on its transdermal permeability *in vitro*

ZHANG Chuan-hui^{1, 2}, JIA Cheng-you¹, LI Wei¹, ZHAO Feng-ping¹, YU Qi-nan¹, YU Jin-ying¹, WANG Yun-hong², YANG Rong-ping^{1, 2}

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To prepare Sanqi Hydrogel Patch used for setting a bone and study its transdermal permeation properties *in vitro*. **Methods** In this paper, the appearance description, initial bonding strength, endurance bonding strength, and peel strength were taken as indexes. Based on the result of a single factor experiment, the formula for the Sanqi Hydrogel Patch was optimized by central composite design-response surface methodology. Franz diffusing cells method was chosen to study its transdermal permeability *in vitro* with asperosaponin VI, ginsenoside R_{g1}, ginsenoside R_{b1}, and notoginsenoside R₁ as index components. **Results** The optimal ratio of the prescription was as follows: ViscomateTM NP700-Carbomer 940-PVPK90-kaoline-dihydroxyaluminum aminoacetate (1.86 : 1.48 : 0.49 : 0.5 : 0.16). Within 24 h, the transdermal rates of asperosaponin VI, ginsenoside R_{g1}, ginsenoside R_{b1}, and notoginsenoside R₁ were 1.868, 4.233, 1.149, and 1.558 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$. **Conclusion** Sanqi Hydrogel Patch has a better release and transdermal properties and the transdermal actions are consistent with zero-order kinetics.

Key words: Sanqi Hydrogel Patch; central composite design; response surface methodology; HPLC; transdermal absorption

三七接骨膏处方来源于医院制剂, 由三七、续断等 11 味药组成, 具有活血化瘀、消肿止痛之功效, 主要用于跌打损伤、筋断骨折、瘀血肿痛的治疗, 临床疗效确切。然而处方药味多以细粉入药, 存在

收稿日期: 2014-12-16

基金项目: 重庆市科委应用开发重大项目 (cstc2014yykfC10006)

作者简介: 张传辉 (1988—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药制剂新剂型与新技术。Tel: 15023145872 E-mail: sducm20084@163.com

*通信作者 杨荣平, 女, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药制剂新剂型新技术及中药制剂分析研究。

Tel: (023)89029056 E-mail: yangrp@cqacmm.com

王云红, 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事中药制剂分析研究。Tel: (023)89029056 E-mail: wangyunhong@cqacmm.com

药物释放不完全、质量可控性差、使用不便等问题。与之相比,凝胶膏剂具有载药量大,对皮肤无刺激性、无致敏性,并可反复揭扯和贴敷,不污染衣物,无残留等优点。为解决剂型上的不足、提高临床疗效,本研究将三七接骨膏处方开发成凝胶膏剂^[1-2]。以凝胶膏剂初黏力、持黏力、剥离强度、均匀性、表面光泽、涂展性、渗出度、皮肤追随性、膜残留性为指标进行单因素考察,运用中心复合设计-效应面法^[3-5]对凝胶膏剂处方进行优化,并采用 Franz 扩散池法对最优处方体外透皮行为进行了研究^[6-8],以期对三七接骨凝胶膏剂的进一步研究提供参考。

1 仪器与材料

岛津 20A 系列高效液相色谱仪,二元泵,在线脱气, DAD 检测器,自动进样器,柱温箱,日本岛津公司; AUW220D 型电子天平,十万分之一,日本岛津公司; AW220 型电子天平,万分之一,日本岛津公司; 水浴锅,巩义市予华仪器有限责任公司; TK-20A 型透皮扩散试验仪,上海铠凯科技贸易有限公司。

三七 *Notoginseng Radix et Rhizoma* (批号渝 20100061)、红花 *Carthami Flos* (批号渝 20100061)、续断 *Dipsaci Radix* (批号渝 20100061)、狗脊 *Cibotii Rhizoma* (批号渝 20100061)、五加皮 *Acanthopanax Cortex* (批号渝 20100061)、乳香 *Olibanum* (批号渝 20100061)、没药 *Myrrha* (批号渝 20100061)、自然铜 *Pyritum* (批号渝 20100061)、鹿茸 *Cervi Cornu Pantotrichum* (批号渝 20100061) 由重庆市慧远药业有限公司提供,冰片 *Borneolum Syntheticum* (批号 Z51022577) 和血竭 *Draconis Sanguis* (JY20120042) 分别由四川青神康华制药有限公司、新加坡华诚行提供,经重庆市中药研究院李隆云研究员鉴定,所用药材均符合《中国药典》2010 年版要求。

ViscomateTM NP-700 (NP-700), 昭和电工株式会社,批号 372370A; 甘油,重庆川东化工有限公司,批号 20110901; 甘羟铝,上海森磊化工有限公司; 卡波姆 940, 廊坊聚通化工有限公司,批号 20120528; 柠檬酸,重庆川东化工有限公司,批号 20120601; 聚乙烯吡咯烷酮 K90 (PVP K90), 天津博迪化工股份有限公司,批号 20140408; 明胶,天津大茂化学试剂厂,批号 20140114; 高岭土,上海奉贤丰城试剂厂,批号 20131126; 川续断皂苷 VI, 中国食品药品检定研究院,批号 111685-201305,

质量分数 91.3%; 人参皂苷 Rg₁, 中国食品药品检定研究院,批号 110703-201128, 质量分数 93.4%; 人参皂苷 Rb₁, 中国食品药品检定研究院,批号 110704-201223, 质量分数 95.9%; 三七皂苷 R₁, 中国食品药品检定研究院,批号 110745-201318, 质量分数 94.0%; 自制超纯水。

自制中药提取物,三七、红花、续断、狗脊、五加皮、乳香、没药制备流浸膏,川续断皂苷 VI、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、三七皂苷 R₁ 经 HPLC 检测质量分数分别不低于 0.61%、0.28%、1.13%、1.38%。

SPF 级昆明种小鼠,体质量 20~25 g,由重庆市中药研究院实验动物中心提供,合格证号 SCXK (渝) 2012-0007。

2 方法与结果

2.1 凝胶膏剂的制备

称取处方量的卡波姆 940、加入甘油与水,搅拌均匀,溶胀过夜,作水相 A; 另称取处方量的 NP-700、甘羟铝、高岭土、鹿茸、自然铜、血竭,混合均匀,加甘油混合均匀,作甘油相 B; 取柠檬酸,加入水 1.0 g 溶解,作水相 C; 称取冰片加入适量乙醇溶解,作 D 相; PVPK90、明胶加水溶胀 (60 °C) 30 min,作 E 相; A、B 相分别置于水浴锅 (60 °C) 水浴 10 min 后, A 相加入 B 相中搅拌均匀,加入 C 相、自制中药提取物、E 相,水浴锅 (60 °C) 水浴搅拌 20 min,稍冷加入 D 相,搅拌均匀,涂布,于 30 °C 恒温放置 24 h,即得。平行制备 3 份样品。

2.2 凝胶膏剂评价方法的建立

2.2.1 外观性状评价方法的建立^[9-10]

基质的均匀性: 基质细腻、均一,无颗粒状物、细小白斑 (5 分); 基质细腻、均一,有少量颗粒状物、细小白斑 (4~4.5 分); 基质有大量颗粒状物和细小白斑 (3~4 分); 基质中有块状物及白斑 (1~2 分); 基质中出现大块状物或连续肠絮状物 (0 分), 平行制备 3 份样品,分别评价,求平均值。

基质表面光泽: 反复揭开防黏层,表面光滑,无残留及凹洞 (5 分); 反复揭开防黏层,表面光滑,无残留,有细小凹洞 (4~4.5 分); 反复揭开防黏层,有较大、较多残留,凹洞 (3~4 分); 反复揭开防黏层,有残留多,出现大量凹洞 (1~2 分); 揭开防黏层基质表面不可恢复平整、光滑 (0 分)。平行制备 3 份样品,分别评价,求平均值。

基质延展性: 基质极易搅拌与涂布 (5 分); 基

质易搅拌、涂布(4~4.5分);基质搅拌、涂布稍困难(2~3分);基质搅拌非常困难、可涂布(1分);基质搅拌非常困难、不能涂布(0分),平行制备3份样品,分别评价,求平均值。

背衬层渗出度:涂布完成,背衬层无渗出(5分);背衬层药液渗出面积占总面积1/5以内(4分);背衬层药液渗出面积占总面积1/5~2/5(3分);背衬层药液渗出面积占总面积2/5~3/5(2分);背衬层药液渗出面积占总面积3/5~4/5(1分);背衬层药液渗出面积占总面积4/5以上者(0分),平行制备3份样品,分别评价,求平均值。

膜残留性:取凝胶膏剂揭去防黏层后,另覆盖5 cm×4 cm防黏层,用500 g铁块压20 min后,揭开,计算膜前后质量差异,即为膜残留性。膜前后质量差异小于5.0 mg(5分),5.0~14.9 mg(4分);15.0~24.9 mg(3分);25.0~34.9 mg(2分);35.0~44.9 mg(1分);大于45.0 mg(0分),平行制备3份样品,分别评价,求平均值。

皮肤追随性:将膏剂贴于受试者(10名健康青年,男女各半)手腕部,用力下甩10次不脱落者(5分);第7~9次脱落者(4分);第5~6次脱落者(3分);第3~4次脱落者(2分),第1~2次脱落者(1分),平行制备3份样品,分别评价,求平均值。

上述外观形状评价指标均匀性、表面光泽、延展性、渗出度、膜残留性、皮肤追随性得分相加求和,指定测最大值为10分,其余得分与之相比较(测得值/最大值×10),即得外观性状评分。

2.2.2 初黏力评价方法的建立^[9-10] 取凝胶膏剂,揭去防黏层,膏体面向上,固定于初黏力测试仪上,倾斜角调整为30°,膏体上缘斜面覆盖涤纶薄膜,膏体上缘与钢球始点相距5 cm,钢球规格为12号,以膏体上缘为0点,测量钢球在膏体上的滚动距离,平行10次,记录实验数据。以实际测得的最小距离为10分,其余得分与之相比较(最小值/测得值×10)计算初黏力得分。

2.2.3 持黏力评价方法的建立^[11-12] 将凝胶膏剂剪成6 cm×4 cm块状,下端1 cm×4 cm处悬挂200 g砝码作自由端,试验区域为5 cm×4 cm,揭去防黏层,膏体覆盖于不锈钢板上,用500 g压辊滚压10次,将实验板竖直放置,记录膏体5 min内下滑距离,平行5次,记录实验数据。以实际测得的最小距离为10分,其余得分与之相比较(最小值/测得值×10)计算持黏力得分。

2.2.4 剥离强度评价方法的建立^[13] 将凝胶膏剂剪成6 cm×4 cm块状,上端1 cm×4 cm处悬挂20 g砝码作自由端,试验区域为5 cm×4 cm,揭去防黏层,膏体覆盖于不锈钢板上,用500 g压辊滚压10次,将实验板竖直放置,记录膏体滑落的时间,平行5次,记录实验数据。以实际测得的最小时间为10分,其余得分与之相比较(最小值/测得值×10)计算剥离强度得分。

2.2.5 综合评分 本研究以多指标进行评价,为了尽量客观地反映各因素对凝胶膏剂性能的影响,结合文献报道^[14],拟采用综合加权评分法将各个考察指标统一综合考察,以进行直观分析。实验中外观性状评分为均匀性、表面光泽、涂展性、渗出度、皮肤追随性、膜残留性的综合评分,可以直接反映制剂的优劣,为重要评价指标;持黏力、初黏力、剥离强度为反映凝胶膏剂性能客观指标,据此分别赋予权重系数,综合评分(Y)=外观性状×0.4+初黏力×0.2+持黏力×0.2+剥离强度×0.2。

2.3 单因素考察

在预试验的基础上按照“2.1”及“2.2”项下方法,对凝胶膏剂性能影响较大的NP-700、甘羟铝、卡波姆940、高岭土、PVPK90进行单因素考察,选取合适的取值范围,以进行进一步的优化设计。

2.3.1 NP-700用量考察 分别考察NP-700不同用量(1.12、1.68、2.24、2.81、3.36 g)对基质性能的影响,结果见表1。结果表明NP-700用量对膏体的外观性状、初黏力、持黏力、剥离强度均有较大的影响,增大NP-700用量时持黏力、剥离强度均增加,表明膏体交联强度增加,由于NP-700具有一定的黏度,故初黏力有所增加;当NP-700用量大于2.24 g时,由于骨架材料用量过大,膏体出现结块、不均匀现象,外观性状评分降低,NP-700用量宜控制在1.12~2.24 g。

2.3.2 甘羟铝用量考察 考察甘羟铝用量分别为0.090、0.135、0.180、0.225、0.270 g对凝胶膏剂性能的影响,结果见表2。结果表明甘羟铝对凝胶膏剂初黏力、持黏力、剥离强度有较大的影响,甘羟铝用量增加持黏力、剥离强度评分均增加,初黏力降低,表明增加甘羟铝用量可增强交联反应。当甘羟铝用量为0.090 g时,持黏力最差,只发生部分交联反应;当甘羟铝用量为大于0.225 g时,持黏力、剥离强度迅速增大,初黏力迅速降低,发生过度交联反应,甘羟铝用量在0.135~0.225 g较为合理。

表1 NP-700用量对三七凝胶膏剂性能的影响 ($n=3$)Table 1 Effects of NP-700 in different amounts on properties of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

用量/g	评分									
	均匀性	表面光泽	涂展性	渗出度	追随性	膜残留性	外观性状	初黏力	持黏力	剥离强度
1.12	5.0	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	9.7	6.0	0.2	3.8
1.68	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	6.1	1.6	3.0
2.24	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	9.5	6.9	1.9	3.0
2.81	3.0	3.5	3.0	5.0	5.0	5.0	8.2	7.0	2.7	2.1
3.36	2.0	3.0	2.0	5.0	5.0	5.0	7.3	6.0	4.3	1.6

表2 甘羟铝用量对三七凝胶膏剂性能的影响 ($n=3$)Table 2 Effects of dihydroxyaluminum aminoacetate in different amounts on properties of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

用量/g	评分									
	均匀性	表面光泽	涂展性	渗出度	追随性	膜残留性	外观性状	初黏力	持黏力	剥离强度
0.090	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	5.9	1.6	0.9
0.135	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	5.8	1.7	3.1
0.180	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	5.8	2.0	3.2
0.225	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	4.8	3.0	3.3
0.270	5.0	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	9.7	1.8	10.0	6.5

2.3.3 卡波姆 940 用量考察 考察卡波姆用量分别为 0.65、1.30、1.95、2.60、3.25 g 对基质性能的影响, 结果见表 3。结果表明卡波姆 940 用量对凝胶膏剂的性能有很大影响, 用量增加可以显著地降低初黏力, 增加持黏力, 当用量为 0.65 g 时基质为胶体, 未发生交联反应; 当用量大于 1.95 g 时基质发生过交联反应, 卡波姆 940 用量在 1.30~1.95 g 较为适宜。

2.3.4 高岭土用量考察 考察高岭土分别为 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 g 对基质性能的影响, 结果见表 4。高岭土用量大于 1.5 g 时, 用量过大导致了初黏力、外观性状评分迅速下降, 高岭土用量取值应在 0.5~1.5 g。

2.3.5 PVP K90 用量考察 考察 PVP K90 用量分别

为 0.2、0.4、0.8、1.2、1.6 g 对基质性能的影响, 结果见表 5。结果表明 PVP K90 用量增加可增加膏体的初黏力, PVP K90 为高分子物质, 用量增加也可以增加膏体的内聚力, 持黏力和剥离强度均有所增加, 其用量取值范围在 0.4~1.2 g 为宜。

2.4 中心复合设计-效应面法优化基质处方

2.4.1 实验设计与结果 在单因素考察基础上, 本实验以 NP-700 (X_1)、卡波姆 940 (X_2)、甘羟铝 (X_3)、PVP K90 (X_4)、高岭土 (X_5) 的用量为考察因素, 以凝胶膏剂的外观性状 (Y_1)、初黏力 (Y_2)、持黏力 (Y_3)、剥离强度 (Y_4) 的综合评分 (Y) 为评价指标, 按照“2.1”及“2.2”项下方法, 采用 Design-Expert 统计软件进行中心复合设计-效应面法优化设计, 实验设计及结果见表 6、7。

表3 卡波姆 940 用量对三七凝胶膏剂性能的影响 ($n=3$)Table 3 Effects of Carbomer 940 in different amounts on properties of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

用量/g	评分									
	均匀性	表面光泽	涂展性	渗出度	追随性	膜残留性	外观性状	初黏力	持黏力	剥离强度
0.65	5.0	0	5.0	0	5.0	4.0	6.3	10.0	0.1	0.1
1.30	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	6.1	1.6	3.0
1.95	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	9.5	3.1	2.5	3.4
2.60	3.0	4.0	3.0	5.0	5.0	5.0	8.3	1.5	5.0	1.9
3.25	1.0	4.0	1.0	5.0	5.0	5.0	7.0	1.3	10.0	1.3

表4 高岭土用量对三七凝胶膏剂性能的影响 ($n=3$)Table 4 Effects of kaoline in different amounts on properties of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

用量/g	评分									
	均匀性	表面光泽	涂展性	渗出度	追随性	膜残留性	外观性状	初黏力	持黏力	剥离强度
0.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	6.1	1.7	2.6
1.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	6.7	1.0	2.9
1.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	6.8	0.8	3.7
2.0	4.5	4.5	4.0	5.0	5.0	5.0	9.3	6.6	0.7	5.4
2.5	3.0	3.0	2.5	5.0	5.0	5.0	7.8	2.9	2.5	8.2

表5 PVP K90 用量对三七凝胶膏剂性能的影响 ($n=3$)Table 5 Effects of PVP K90 in different amounts on properties of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

用量/g	评分									
	均匀性	表面光泽	涂展性	渗出度	追随性	膜残留性	外观性状	初黏力	持黏力	剥离强度
0.2	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	5.5	0.7	2.1
0.4	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	5.8	1.7	2.9
0.8	5.0	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	9.7	6.2	2.3	3.8
1.2	4.5	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	9.3	6.5	4.3	4.4
1.6	4.5	4.5	4.5	4.0	5.0	5.0	9.2	6.3	5.0	5.2

表6 中心复合设计-效应面法设计及结果 ($n=3$)Table 6 Design and results of central composite design and response surface methodology ($n=3$)

序号	X_1/g	X_2/g	X_3/g	X_4/g	X_5/g	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y	序号	X_1/g	X_2/g	X_3/g	X_4/g	X_5/g	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y
1	1.68	1.95	0.22	0.8	1.0	6.7	3.4	10.0	5.7	6.5	24	1.68	1.30	0.18	1.2	1.0	9.8	9.9	6.7	8.5	8.9
2	2.24	1.63	0.18	0.8	0.5	8.0	10.0	7.5	5.9	7.9	25	2.24	1.63	0.14	0.8	1.0	8.7	7.5	7.7	4.8	7.4
3	1.68	1.95	0.18	0.8	0.5	7.2	3.0	8.6	4.4	6.1	26	1.68	1.63	0.14	1.2	1.0	9.8	7.7	6.0	7.1	8.1
4	1.68	1.95	0.18	1.2	1.0	6.3	2.0	10.0	3.0	5.5	27	2.24	1.63	0.18	1.2	1.0	7.3	7.5	6.7	4.4	6.6
5	1.68	1.63	0.18	0.4	0.5	10.0	9.5	5.5	8.6	8.7	28	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	9.5	7.1	6.0	9.2	8.3
6	1.68	1.63	0.22	1.2	1.0	9.2	3.4	8.6	8.7	7.8	29	1.68	1.63	0.18	1.2	0.5	9.8	6.2	6.7	8.6	8.2
7	2.24	1.63	0.18	0.8	1.5	6.8	6.5	6.0	4.5	6.1	30	1.68	1.63	0.14	0.4	1.0	9.2	8.2	6.7	7.4	8.1
8	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	9.7	7.4	6.0	9.6	8.5	31	1.12	1.63	0.18	1.2	1.0	6.1	5.3	0.6	4.0	4.4
9	1.68	1.63	0.14	0.8	0.5	10.0	9.6	7.5	6.7	8.8	32	2.24	1.63	0.18	0.4	1.0	7.8	9.9	6.7	6.5	7.7
10	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	9.8	7.5	6.7	9.6	8.7	33	1.12	1.63	0.18	0.4	1.0	6.5	5.3	0.5	5.7	4.9
11	1.12	1.63	0.18	0.8	1.5	6.5	4.2	0.5	4.6	4.5	34	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	8.3	7.1	5.5	7.7	7.4
12	1.68	1.30	0.18	0.4	1.0	10.0	8.0	6.0	8.5	8.5	35	1.12	1.63	0.22	0.8	1.0	5.5	2.5	7.5	6.6	5.5
13	1.68	1.63	0.18	1.2	1.5	9.7	2.6	6.7	7.3	7.2	36	1.12	1.63	0.14	0.8	1.0	6.2	5.5	0.6	3.1	4.3
14	2.24	1.63	0.22	0.8	1.0	7.7	2.7	7.5	5.9	6.3	37	2.24	1.95	0.18	0.8	1.0	6.3	2.4	8.6	4.7	5.7
15	1.12	1.63	0.18	0.8	0.5	6.3	7.4	0.6	3.8	4.9	38	1.12	1.95	0.18	0.8	1.0	4.3	2.7	6.7	2.1	4.0
16	1.12	1.30	0.18	0.8	1.0	6.3	4.2	0.7	6.5	4.8	39	1.68	1.30	0.18	0.8	1.5	9.8	3.7	5.5	7.9	7.3
17	2.24	1.30	0.18	0.8	1.0	7.7	8.9	6.7	6.2	7.4	40	1.68	1.95	0.18	0.8	1.5	7.8	3.0	7.5	5.8	6.4
18	1.68	1.30	0.22	0.8	1.0	9.2	4.1	9.4	8.3	8.0	41	1.68	1.63	0.22	0.8	1.5	8.3	9.0	10.0	7.2	8.6
19	1.68	1.30	0.14	0.8	1.0	9.7	8.0	7.5	7.0	8.4	42	1.68	1.95	0.18	0.4	1.0	8.2	3.4	8.6	6.2	6.9
20	1.68	1.63	0.22	0.4	1.0	9.7	2.8	10.0	9.7	8.4	43	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	9.8	7.4	6.0	9.6	8.5
21	1.68	1.63	0.18	0.4	1.5	9.8	9.4	5.0	9.0	8.6	44	1.68	1.30	0.18	0.8	0.5	10.0	9.9	5.5	7.8	8.6
22	1.68	1.95	0.14	0.8	1.0	9.2	2.5	7.7	6.6	7.0	45	1.68	1.63	0.18	0.8	1.0	9.8	7.6	6.0	9.6	8.6
23	1.68	1.63	0.22	0.8	0.5	9.3	3.0	7.5	10.0	7.8	46	1.68	1.63	0.14	0.8	1.5	8.8	9.1	4.3	6.4	7.5

表 7 外观性状评分 ($n=3$)
Table 7 Appearance score ($n=3$)

序号	$Y_{\text{均匀性}}$	$Y_{\text{表面光泽}}$	$Y_{\text{涂展性}}$	$Y_{\text{渗出度}}$	$Y_{\text{追随性}}$	$Y_{\text{眼残留性}}$	Y_1	序号	$Y_{\text{均匀性}}$	$Y_{\text{表面光泽}}$	$Y_{\text{涂展性}}$	$Y_{\text{渗出度}}$	$Y_{\text{追随性}}$	$Y_{\text{眼残留性}}$	Y_1
1	2.0	2.0	1.0	5.0	5.0	5.0	6.7	24	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
2	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	8.0	25	3.5	3.5	4.0	5.0	5.0	5.0	8.7
3	2.0	2.5	2.0	5.0	5.0	5.0	7.2	26	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
4	1.0	2.0	1.0	5.0	5.0	5.0	6.3	27	2.0	2.0	3.0	5.0	5.0	5.0	7.3
5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	28	5.0	4.5	4.0	5.0	5.0	5.0	9.5
6	4.5	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0	9.2	29	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
7	1.5	3.0	1.0	5.0	5.0	5.0	6.8	30	3.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	9.2
8	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0	5.0	9.7	31	0	1.0	3.5	4.0	5.0	5.0	6.1
9	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	32	2.0	3.5	3.0	5.0	5.0	5.0	7.8
10	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	33	0	1.5	3.0	5.0	5.0	5.0	6.5
11	0	2.5	3.0	4.0	5.0	5.0	6.5	34	3.0	3.5	3.5	5.0	5.0	5.0	8.3
12	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	35	0	1.5	2.0	3.0	5.0	5.0	5.5
13	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.7	36	0	1.5	3.0	4.0	5.0	5.0	6.2
14	2.0	3.5	2.5	5.0	5.0	5.0	7.7	37	1.0	1.0	2.0	5.0	5.0	5.0	6.3
15	0	2.0	3.0	4.0	5.0	5.0	6.3	38	0	0	2.0	1.0	5.0	5.0	4.3
16	0	2.0	3.0	4.0	5.0	5.0	6.3	39	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
17	2.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	7.7	40	2.0	3.5	3.0	5.0	5.0	5.0	7.8
18	4.0	4.5	4.0	5.0	5.0	5.0	9.2	41	3.5	3.5	3.0	5.0	5.0	5.0	8.3
19	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.7	42	2.0	3.5	4.0	5.0	5.0	5.0	8.2
20	5.0	5.0	4.0	5.0	5.0	5.0	9.7	43	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
21	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8	44	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0
22	4.0	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.2	45	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	9.8
23	5.0	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0	9.3	46	4.0	3.5	4.0	5.0	5.0	5.0	8.8

2.4.2 线性拟合 采用 Design-Expert 软件, 对上述表 6 数据进行 Linear、2FI、Quadratic、Cubic 模型拟合处理, 以相关系数 (R^2) 和置信度 (P) 为模型判断标准。结果, Linear 模型 $P=0.001\ 9<0.05$ 有显著差异, $R^2=0.367\ 5$ 模型相关性较低; 2FI 模型 $P=0.983\ 2>0.05$, $R^2=0.419\ 8$ 模型无显著差异; Cubic 模型 $R^2=0.981\ 6$, 模型相关性极好, 但 $P=0.726\ 3>0.05$ 拟合方程没有显著性; Quadratic 模型置信区间 $P<0.000\ 1$, 相关系数 $R^2=0.961\ 7$, 拟合的响应面回归模型具有极显著差异, 模型的预测值与实验值的相关性高, 可以很好地描述实验结果。拟合二次项方程如下: $Y=8.33+1.11 X_1-0.86 X_2-0.044 X_3-0.32 X_4-0.30 X_5-0.22 X_1 X_2-0.58 X_1 X_3-0.15 X_1 X_4-0.35 X_1 X_5-0.025 X_2 X_3-0.45 X_2 X_4+0.40 X_2 X_5-0.15 X_3 X_4+0.52 X_3 X_5-0.22 X_4 X_5-2.26 X_1^2-0.80 X_2^2-0.090 X_3^2-0.090 X_4^2-0.20 X_5^2$ 。

上述拟合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的方向。由方程可知对外观形状影响的顺序为 NP-700 用量>卡波姆 940 用量>PVP K90 用量>高岭土用量>甘羟铝用量。

2.4.3 方差分析 由表 8 可知, 此模型 $P<0.001$, $R^2=0.961\ 7$, 说明该模型非常显著可以很好地描述实验结果。同时模型的失拟项 $P=0.848\ 8>0.05$, 表明失拟项没有显著性差异, 模型的实际值与预测值不拟合发生的概率低, 该模型显著且拟合方程对实验结果预测性好。本实验中变异系数 $RSD=5.34\%$, 其他影响因素对实验影响较低, 说明实验稳定性好, 操作可信。由离均差平方和可知, 各因素对模型影响顺序依次为 $X_1>X_2>X_4>X_5>X_3$, 即 NP-700 用量>卡波姆 940 用量>PVP K90 用量>高岭土用量>甘羟铝用量, 与“2.4.2”项下预测相一致, 其中 X_1 、 X_2 的 P 值均小于 0.000 1, 对模型具有极显著性影响, NP-700 用量、卡波姆 940 用量是

表 8 响应面实验方差分析

Table 8 ANOVA of response surface experiment

误差来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值	误差来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
模型	91.08	20	31.38	<0.000 1	X_3X_4	0.090	1	0.62	0.438 4
X_1	19.80	1	136.44	<0.000 1	X_3X_5	1.10	1	7.60	0.010 8
X_2	11.90	1	82.01	<0.000 1	X_4X_5	0.20	1	1.40	0.248 6
X_3	0.031	1	0.21	0.649 9	X_1^2	44.76	1	308.38	<0.000 1
X_4	1.63	1	11.20	0.002 6	X_2^2	5.56	1	38.28	<0.000 1
X_5	1.44	1	9.92	0.004 2	X_3^2	0.070	1	0.48	0.493 7
X_1X_2	0.20	1	1.40	0.248 6	X_4^2	0.070	1	0.48	0.493 7
X_1X_3	1.32	1	9.11	0.005 8	X_5^2	0.34	1	2.36	0.137 4
X_1X_4	0.090	1	0.62	0.438 4	残差	3.63	25		
X_1X_5	0.49	1	3.38	0.078 1	失拟	2.49	20	0.55	0.848 8
X_2X_3	2.50×10^{-3}	1	0.017	0.896 6	纯误差	1.13	5		
X_2X_4	0.81	1	5.58	0.026 2	总相关	94.71	45		
X_2X_5	0.64	1	4.41	0.046 0	R^2	0.961 7			

影响凝胶膏剂的最主要因素, X_4 、 X_5 的 P 值分别为 0.002 6、0.004 2 均小于 0.01, 表明 X_4 、 X_5 对凝胶膏剂也有显著性影响; 在各因素交互作用中 X_1X_3 、 X_2X_4 、 X_2X_5 、 X_3X_5 的 P 值均小于 0.05, 表明各个因素之间存在较为显著的交互作用。

2.4.4 效应面绘制及预测 效应面的二维等高线图和 3D 图可以直观地反映 2 因素之间交互作用的强弱以及最优条件下各因素的取值。等高线越密集, 呈椭圆形则表明影响因素对响应值的影响大, 交互作用强, 等高线稀疏, 呈圆形则表明影响因素对响应值的影响小, 交互作用弱。响应面 3D 图越弯曲、陡峭表明交互作用明显, 反之, 交互作用弱。本实验根据“2.4.3”项下结果, 选择对模型有极显著性影响的因素 X_1 与 X_2 以及交互作用显著的 X_1X_3 、 X_2X_4 、 X_2X_5 、 X_3X_5 绘制效应面的 3D 图及二维图, 见图 1。由图可知 X_1 与 X_2 效应面二维图等高线几近圆形交互作用弱, 但曲面图弯曲陡峭, X_1 与 X_2 为影响凝胶膏剂的主要因素。 X_1X_3 效应面的 3D 图曲面陡峭, 二维图等高线呈椭圆形交互作用最强, 说明骨架材料与交联剂的交联作用是凝胶膏剂制剂成型的核心, X_2X_4 、 X_2X_5 、 X_3X_5 的等高线呈椭圆形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。由二维图可知各因素取值均在较佳范围内, 表明在单因素筛选的基础上进行优化设计具有一定的科学性。Design-Expert 软件优选出凝胶膏剂最佳基质用量为 NP-700 1.86 g、卡波姆 940 1.48 g、PVP K90 0.49 g、高岭土 0.5 g、甘羟铝

0.16 g, 共制备膏体 36.0 g, 制成规格为 6 cm×10 cm 凝胶膏剂, 2 贴。

2.4.5 验证试验 按软件优化出的最佳基质用量分别称取 5 种辅料, 按照“2.1”项下制备方法制备凝胶膏剂, 对凝胶膏剂的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 进行综合评分, 得 Y , 重复试验 3 次, 结果见表 9。结果表明, 验证试验的各指标值均与预测值接近, 表明星点设计-效应面优化法能优化处方建立的模型, 具有良好的预测性。

2.4.6 凝胶膏剂载药性能的考察 按照“2.4.4”及“2.1”项下处方和方法分别制备不同载药量 (5%、15%、30%、40%、50%) 的凝胶膏剂, 对凝胶膏剂的 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 进行综合评分, 得 Y , 考察凝胶膏剂的载药性能, 结果见表 10。结果表明, 凝胶膏剂载药量在 5%~30% 时凝胶膏剂的性能较为稳定, 当载药量达到 40%、50% 时, 凝胶膏剂的性能变化明显, 载药量初步定为 30%。

2.5 定量测定方法的建立

2.5.1 供试品溶液的制备 精密称取凝胶膏剂 1.0 g, 置于 50 mL 锥形瓶中, 精密移取甲醇 20 mL, 密闭, 称定质量, 超声 45 min, 补足减失的质量, 摇匀, 吸取上清液, 过 0.22 μ m 滤膜, 取续滤液, 即得。

2.5.2 对照品溶液的制备 分别精密称取川续断皂苷 VI、人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 、三七皂苷 R_1 适量, 用甲醇分别制成质量浓度为 175.8、584.5、129.4、125.6 μ g/mL 的混合对照品溶液。

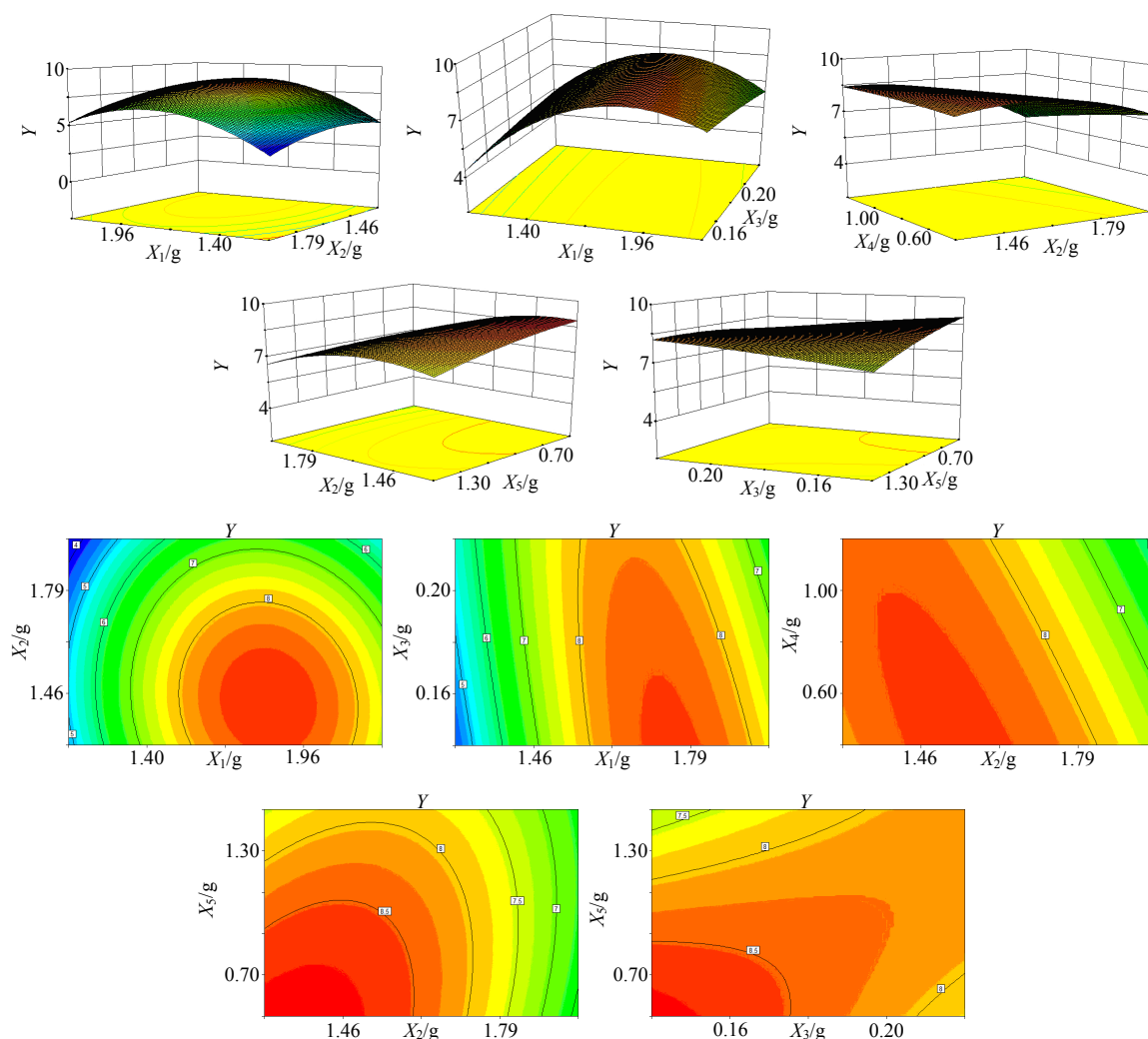


图1 NP-700 (X_1) 与卡波姆 940 (X_2)、NP-700 (X_1) 与甘羟铝 (X_3)、卡波姆 940 (X_2) 与 PVP K90 (X_4)、卡波姆 940 (X_2) 与高岭土 (X_5)、甘羟铝 (X_3) 与高岭土 (X_5) 交互作用效应面 3D 图和二维等高图

Fig. 1 3D Response surface graph and 2D contour plot of interaction among NP-700 (X_1)-carbomer 940 (X_2), NP-700 (X_1) - dihydroxyaluminum aminoacetate (X_3), Carbomer 940 (X_2)-PVPK90 (X_4), Carbomer 940 (X_2)-kaoline (X_5), and dihydroxyaluminum aminoacetate (X_3)-kaoline (X_5)

表9 星点设计-效应面优化法的验证 ($n=3$)

Table 9 Verification of central composite design-response surface methodology ($n=3$)

序号	Y 均匀性	Y 表面光泽	Y 涂展性	Y 渗出度	Y 追随性	Y 膜残留性	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y	$Y_{\text{预测}}$	偏差/%
1	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	9.9	8.5	7.9	9.3	9.3	0
2	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	9.9	8.3	8.0	9.2		1.1
3	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	9.9	8.4	7.9	9.2		1.1

偏差=(预测值-实测值)/预测值

deviation = (predicted values—measured values)/predicted values

2.5.3 色谱条件 色谱柱为 Boston Symmetric ODS-AQ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m), 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~20 min, 20%~22% 乙腈; 20~25 min, 22%~23% 乙腈; 25~40 min, 23%~30% 乙腈; 40~60 min, 30% 乙腈; 60~80

min, 30%~40% 乙腈; 80~90 min, 40% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 30 $^{\circ}$ C, 检测波长 203 nm。上述色谱条件下, 各组分离度良好, 色谱图见图 2。

2.5.4 线性关系考察 取“2.5.2”项下混合对照品溶液适量, 用甲醇分别稀释成系列质量浓度混合对

表 10 载药性能的考察 ($n=3$)Table 10 Investigation on drug loading of Sanqi Hydrogel Patch ($n=3$)

载药量/%	Y 均匀性	Y 表面光泽	Y 涂展性	Y 渗出度	Y 追随性	Y 膜残留性	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y	偏差/%
5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	10.0	9.9	8.4	7.9	9.2	0
15	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	9.8	9.8	8.3	7.7	9.1	1.1
30	5.0	4.5	4.0	5.0	5.0	5.0	9.5	9.6	8.1	7.4	8.8	4.3
40	4.0	4.0	3.0	4.0	5.0	4.5	8.2	9.1	7.1	7.3	8.0	13.0
50	3.0	4.0	3.0	3.0	4.0	2.0	6.3	8.9	6.2	6.9	6.9	25.0

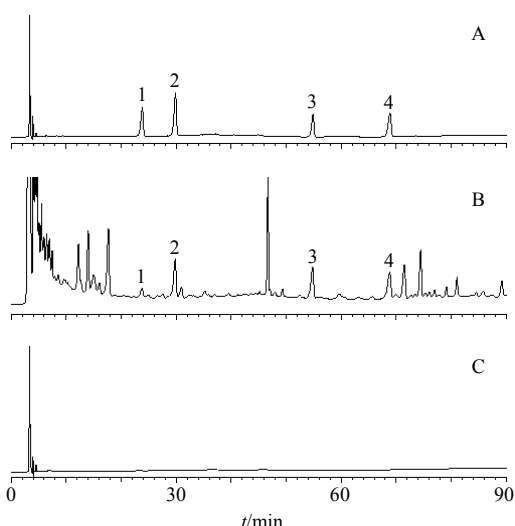
偏差 = $(Y_{\max} - Y_{\min}) / Y_{\max}$ deviation = $(Y_{\max} - Y_{\min}) / Y_{\max}$ 1-三七皂苷 R_1 2-人参皂苷 R_{g1} 3-人参皂苷 R_{b1} 4-川续断皂苷 VI
1-notoginsenoside R_1 2-ginsenoside R_{g1} 3-ginsenoside R_{b1} 4-asperosaponin VI

图 2 混合对照品 (A)、凝胶膏剂供试品 (B) 和阴性样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of mixed reference substances (A), Sanqi Hydrogel Patch samples (B), and negative samples (C)

照品溶液, 其中川续断皂苷 VI 分别为 2.46、3.52、5.27、17.58、35.16、87.90、175.80 $\mu\text{g/mL}$, 人参皂苷 R_{g1} 分别为 8.18、11.69、17.54、58.45、116.90、292.25、584.50 $\mu\text{g/mL}$, 人参皂苷 R_{b1} 分别为 1.81、2.58、4.03、12.94、25.88、64.70、129.40 $\mu\text{g/mL}$, 三七皂苷 R_1 分别为 1.758、2.510、3.930、12.560、25.120、62.800、125.600 $\mu\text{g/mL}$ 。精密吸取上述混合对照品溶液 20 μL , 进样, 按“2.5.3”项下色谱条件测定峰面积。以峰面积 (Y) 对进样量 (X) 进行线性回归, 得川续断皂苷 VI: $Y=20\,352\,X+5\,081$, $r=0.999\,9$, 线性范围 0.07~3.516 μg ; 人参皂苷 R_{g1} : $Y=17\,816\,X+3\,627$, $r=0.999\,9$, 线性范围 0.163 7~11.69 μg ; 人参皂苷 R_{b1} : $Y=196\,913\,X-20\,842$, $r=0.999\,9$, 线性范围 0.080 6~2.588 μg ;

三七皂苷 R_1 : $Y=239\,544\,X-4\,728$, $r=0.999\,9$, 线性范围 0.078 5~2.512 μg 。

2.5.5 精密度试验 按照“2.5.3”项下色谱条件, 精密吸取同一对照品溶液 (川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 质量浓度分别为 175.8、584.5、129.4、125.6 $\mu\text{g/mL}$) 20 μL , 连续进样 6 次, 记录峰面积, 结果川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 峰面积的 RSD 分别为 0.32%、0.40%、0.41%、0.73%, 表明仪器精密度良好。

2.5.6 重复性试验 精密称样品 6 份, 按照“2.5.1”项下方法制备供试品溶液, 进样测定, 计算质量分数。结果川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 质量分数的 RSD 分别为 0.96%、1.31%、1.02%、1.21%, 表明供试品溶液制备方法重复性良好。

2.5.7 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液 20 μL , 按照“2.5.3”项下色谱条件于不同时间注入液相色谱仪, 记录峰面积。结果川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 峰面积的 RSD 分别为 1.63%、1.88%、1.06%、1.55%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.8 加样回收率试验 取凝胶膏剂 9 份, 精密称定, 分为 3 组, 分别精密加入川续断皂苷 VI (140.6、175.8、211.1 $\mu\text{g/mL}$)、人参皂苷 R_{g1} (467.6、584.5、701.6 $\mu\text{g/mL}$)、人参皂苷 R_{b1} (103.5、129.4、155.3 $\mu\text{g/mL}$)、三七皂苷 R_1 (100.5、125.6、150.6 $\mu\text{g/mL}$) 混合对照品溶液, 按照“2.5.1”项下方法制备供试品溶液, 进样测定, 计算得川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{b1} 、三七皂苷 R_1 的平均回收率分别为 98.23% (RSD 为 1.52%)、99.74% (RSD 为 1.97%)、103.18% (RSD 为 1.33%)、102.54% (RSD 为 1.69%)。

2.6 体外透皮实验

2.6.1 离体皮肤的制备 用 8% Na₂S 溶液脱去小鼠腹部的毛发, 24 h 后将小鼠处死, 剪下皮肤, 小心剔除皮下脂肪和黏连组织, 用生理盐水反复冲洗干净, 剪成适当的大小, 置生理盐水中于 4 ℃ 保存, 备用。

2.6.2 透皮实验 将处理好的皮肤固定于改良的 Franz 扩散池的供给池与接收池之间, 真皮一侧与接收液接触, 排净气泡, 角质层面面向供给池。将凝胶膏剂紧贴于鼠皮上, 接收介质为生理盐水。磁力搅拌速率约为 200 r/min, 水浴温度为 32 ℃。分别于 2、4、8、12、24 h, 从接收池中取出接收介质 2 mL, 同时向接收池中补加等量的新鲜接收介质。取出的接收介质经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后, 供 HPLC 进样分析。

2.6.3 释放试验及结果 由 HPLC 法测得数据进行处理, 单位面积累积渗透量 $Q_n = (V_{\text{总}} C_n + \sum C_{n-1} V_{\text{取}}) / A$, C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度 (μg/mL), C_{n-1} 为第 $n-1$ 个取样点测得的药物质量浓度 (μg/mL), A 为渗透面积 (cm²), $V_{\text{总}}$ 为扩散池接收室的体积 (mL), $V_{\text{取}}$ 为取样量 (mL), $\sum C_{n-1} V_{\text{取}}$ 为取样所损失药量的累积和, 由于本实验中, $V_{\text{总}} = 18.5 \text{ mL}$, $V_{\text{取}} = 2.0 \text{ mL}$, $A = 2.92 \text{ cm}^2$ 因此上式可以简写为 $Q_n = (C_n \times 18.5 + \sum C_{n-1} \times 2) / 2.92$, 以 Q_n 对 t 作图, 结果见图 3, 将 Q_n 对 t 回归, 可得川续断皂苷 VI、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁、三七皂苷 R₁ 体外透皮曲线, 拟合方程见表 11, 渗透速率 (J) 分别为 1.868、4.233、1.149、1.558 μg/(cm²·h)。

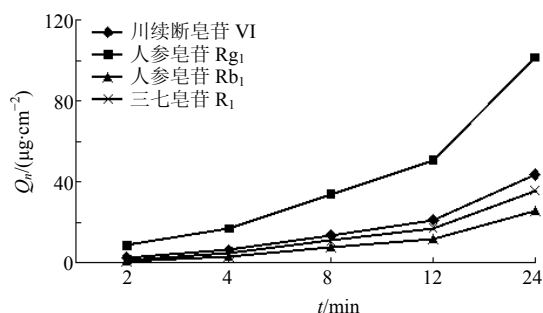


图 3 指标成分的 Q_n - t 曲线

Fig. 3 Q_n - t Curves of index components

3 讨论

3.1 基质影响

本实验三七接骨凝胶膏剂为交联型凝胶膏剂, Al³⁺与大分子骨架材料中的-COOH 发生螯合作用, 形成三维网络结构而成型, 具有较强的内聚力, 避

表 11 体外透皮率-时间模型拟合方程

Table 11 Model fitting equation of *in vitro* penetration rate-time

指标成分	累积渗透方程	$J/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	r
川续断皂苷 VI	$Q_n = 1.868 t - 1.159$	1.868	0.997
人参皂苷 Rg ₁	$Q_n = 4.233 t + 0.119$	4.233	0.995
人参皂苷 Rb ₁	$Q_n = 1.149 t - 1.749$	1.149	0.997
三七皂苷 R ₁	$Q_n = 1.558 t - 1.573$	1.558	0.994

免了非交联型凝胶膏剂不稳定、易脱落、冷流现象。处方中 NP-700 中-COOH 与-COONa 比例为 1 : 1, 碳链长度、酸性、黏性均适中, 在凝胶膏剂中作骨架材料具有广泛的适用性和可控性; 柠檬酸作为 pH 调节剂时, 可以与骨架材料中-COOH 竞争 Al³⁺发生螯合作用, 降低交联速度, 从而降低搅拌难度; 由于药物处方中含有一定的矿物药, 因此并没有选择交联调节剂 EDTA, 以免辅料与药物发生化学反应, 适量柠檬酸可作为替代; 大分子材料卡波姆 940 作增稠剂配合填充材料高岭土, 可以增加膏体的稠度; 使用 PVP K90 以解决凝胶膏剂初黏力低的问题, 同时也可增加膏体强度, 基质处方合理。

3.2 处方评价及优化

在查阅文献后发现, 凝胶膏剂处方优化时研究者多以初黏力为指标, 而持黏力、剥离强度也是凝胶膏剂性能的重要组成部分。本实验在优化基质处方时对外观性状、初黏力、持黏力、剥离强度 4 个指标均进行了考察。在单因素考察卡波姆 940 对凝胶膏剂性能影响时发现当交联强度发生较弱时, 膏体初黏力很大, 持黏力却很差; 高岭土作为填充剂具有一定的黏性, 在一定范围内增大用量会导致初黏力增加, 持黏力下降; 同样 NP-700、高岭土、PVP K90 用量增加, 持黏力增加, 用量增加至一定范围时, 基质性状明显降低。表明单一指标具有一定的局限性, 多指标综合评价可更全面地反映处方对凝胶膏剂的影响。

本研究发发现凝胶膏剂的交联反应不是一次性发生, 其作用缓慢而持久, 为保证对凝胶膏剂评价的准确性, 于不同时间段对凝胶膏剂进行了评价, 最终确定放置 1 个月后凝胶剂评价指标基本稳定, 作为最终评价指标。此外, 贮藏因素对其影响很大。当温度过低时, 部分凝胶膏剂不发生交联反应, 基质呈胶体状态发生冷流现象; 温度过高时膏体水分易流失, 膏体干涩, 且会发生物理交联现象, 导致

膏体与膜难剥落,皮肤残留大等现象,为此,实验中将凝胶膏剂密封,于30℃恒温放置。

在处方优化前单因素考察辅料用量对基质性能的影响,选取较优范围。在此基础上,本实验采用中心复合设计-效应面法对处方进行优化,相对于目前普遍采用的正交设计和均匀设计优化工艺,具有实验精度高、预测性较好的优势,适合于非线性拟合的特点。通过对效应曲面、等高线图以及方差分析,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,并对最佳处方进行了验证,表明采用中心复合设计-效应面法优化凝胶膏剂的处方预测准去,结果可靠。

3.3 体外透皮研究

处方中药味有效成分多为皂苷,本研究选取了其有效成分川续断皂苷 VI、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1}、三七皂苷 R₁ 作为指标初步进行了体外透皮实验。实验表明4种指标成分在24 h内透皮曲线 Q_n-t 线性良好,均以恒定速率透过皮肤,符合零级动力学模型,属于皮控型给药系统,其中人参皂苷 R_{g1}透皮能力最强,川续断皂苷 VI次之,三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{b1}最弱。制备的凝胶膏剂具有较好释药性能,可以连续释放药物,如何促进药物的透皮吸收将是下一步研究的重点。

参考文献

- [1] 刘淑芝,郭春燕,金日显. 中药巴布剂研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 24(5): 62-64.
- [2] 李静,王冬梅,徐月红,等. 中药复方经皮给药制剂研究概述[J]. 中草药, 2005, 36(8): 138-141.

- [3] 吴伟,崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292-298.
- [4] 刘艳杰,项荣武. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2007, 24(6): 455-457.
- [5] 张洪兵,朱雪瑜,张铁军,等. 星点设计-效应面优化法优选复方止痛巴布剂基质处方[J]. 中草药, 2013, 44(8): 985-988.
- [6] 吴静澜,郭璐玫,龚艳,等. 三七总皂苷透皮凝胶膏剂的制备和含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 20-23.
- [7] 李伟泽,张光伟,赵宁,等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺攻关研究[J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [8] 刘月环,陆洋,杜守颖,等. 宣痹凝胶贴膏剂有效成分的透皮行为研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1202-1205.
- [9] 李智勇. 中药复方经皮给药制剂-癌痛巴布剂的研制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [10] 严倩如. 痹痛宁凝胶膏剂的药学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [11] 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.
- [12] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [13] 刘秀洁. 双氯芬酸钠巴布剂的研制及体内透皮动力学研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [14] 涂颖秋,朱孟夏,刘会,等. 优化药物制剂工艺的多种数据处理方法的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(16): 1333-1337.