

星点设计-效应面法优化舒肺原位凝胶的制备工艺及体外评价

马盼盼¹, 冯青云², 马政瑶¹, 陈昊¹, 田效志¹, 祝侠丽¹, 贾永艳^{1,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 石家庄医学高等专科学校, 河北 石家庄 050000

3. 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 优化舒肺原位凝胶的制备工艺, 研究舒肺不同剂型离体皮肤渗透过程及机制。方法 以冷溶法制备舒肺原位凝胶, 以泊洛沙姆 188 (P188) 和泊洛沙姆 407 (P407) 为凝胶基质, 以胶凝温度为指标, 采用单因素实验和星点设计-效应面法确定凝胶基质 P188 和 P407 的用量范围, 最终确定舒肺原位凝胶的最优处方。采用 Franz 透皮扩散池, 研究舒肺原位凝胶的经皮渗透过程, 探索舒肺原位凝胶的经皮渗透机制。结果 确定舒肺原位凝胶的处方: 凝胶基质-药物为 1:3, 舒肺原位凝胶的最优处方 P188 用量为 4%, P407 用量为 22.5%, 相转变温度在 32~36 °C 形成凝胶。舒肺原位凝胶中芥子碱硫氰酸盐、芫花素的释放均符合 Higuchi 释放模型。结论 舒肺原位凝胶的制剂工艺稳定可行, 产品质量可靠, 有良好的应用前景, 适于工业生产与临床应用。

关键词: 舒肺原位凝胶; 星点设计-效应面法; 胶凝温度; 制备工艺; 经皮渗透

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)12-2826-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.014

Preparation process and *in vitro* evaluation of Shufei *in situ* gel optimized by central composite design-response surface methodology

MA Pan-pan¹, Feng Qing-yun², MA Zheng-yao¹, CHEN Hao¹, TIAN Xiao-zhi¹, Zhu Xia-li¹, JIA Yong-yan^{1,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Department of TCM, Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang 050000, China

3. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: objective To optimize the preparation technology of sulfuric *in situ* gel and study the infiltration experiment of different dosage forms. **Methods** Shufei *in situ* gel was prepared by cold cut method with poloxamer 188 (P188) and poloxamer 407 (P407) as gel base. Using gelling temperature index, the dosage range of gel matrix P407 and P188 in Shufei *in situ* gel was determined by the single factor and star design-response surface methods to get the best prescription of Shufei *in situ* gel. The transdermal diffusion process of Shufei *in situ* gel was carried out in Franz diffusion cells to explore the permeation mechanism. **Results** The optimized prescription of Shufei *in situ* gel was as follow: The ratio of gel matrix to drug at 1:3, P188 dosage of 4%, P407 dosage of 22.5%, and the phase transition temperature within 32—36 °C to form gel. The releases of sinapine thiocyanate and genkwanin in Shufei *in situ* gel were all in line with the Higuchi release model. **Conclusion** The preparation process of Shufei *in situ* gel is stable and feasible with reliable product quality and good application prospect, which is suitable for industrial production and clinical application.

Key words: Shufei *in situ* gel; star-point design-effect surface method; gelling temperature; preparation process; percutaneous penetration

慢性阻塞性肺疾病为临床多发病, 舒肺原位凝胶处方是由芥子、延胡索、芫花、细辛、椒目、干姜、肉桂等多味中药组成, 具有祛痰、活血、温振

肺气、祛邪扶正的功效, 临床多以散剂、软膏剂应用, 为提高产品质量, 根据处方中药物有效物质的理化性质, 利用现代制药技术, 将其制成原位凝

收稿日期: 2018-05-20

基金项目: 河南省科技攻关计划项目 (092102310112); 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心基金项目 (20130012)

作者简介: 马盼盼, 女, 硕士研究生, 药剂学专业。Tel: 18300679645 E-mail: 1137298412@qq.com

*通信作者 贾永艳 (1965—), 教授, 硕士生导师, 从事药物制剂新技术与新剂型研究。Tel: 13526862076 E-mail: hnzyjy@126.com

胶^[1]。为了更好地研究舒肺原位凝胶的制备工艺,本实验以相转变温度为指标,通过单因素实验结合星点设计-效应面法^[2],优化舒肺原位凝胶的处方。通过经皮渗透实验对比舒肺散、舒肺原位凝胶、舒肺软膏中芥子碱硫氰酸盐和芫花素的累积渗透量,确定最佳剂型,并对舒肺原位凝胶的经皮渗透机制进行研究,为舒肺原位凝胶给药系统的后续研究奠定基础。

1 仪器与试药

ZN-HH-1 型恒温水浴锅,北京中诺远东科技有限公司;TP-6 智能透皮扩散仪,天津博宇伟业科技有限公司;PTY-A220 型万分之一天平,美国华志仪器有限公司;DIONEX Summit 系统高效液相色谱仪,美国戴安公司,包括 DIONEXP-600 泵、TCC-100 柱温箱、PDA-100 检测器。

芥子碱硫氰酸盐对照品(成都克洛玛生物科技有限公司,批号 140221,经 HPLC 检测质量分数>98%);芫花素对照品(成都克洛玛生物科技有限公司,批号 140703,经 HPLC 检测质量分数>98%)。

雄性小鼠,SPF 级,体质量(20±2)g,河北省实验动物中心,合格证号 1512097,舒肺原位凝胶(自制),舒肺软膏(自制);舒肺散(自制);脱毛膏,上海诗碧化妆品有限公司,批号 50072001。

泊洛沙姆 188(P188),美国 BASF 公司,批号 50011388;泊洛沙姆 407(P407),大连美仑生物技术有限公司,批号 50011254;乙腈,湖北杜文化工科技有限公司,批号 1512005;其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 原位凝胶的制备

2.1.1 空白原位凝胶(PN)的制备 采用冷溶法制备空白原位凝胶溶液。P407 和 P188 按处方比例撒在蒸馏水上面,放磁力搅拌器中搅拌均匀,取出,置 4℃冰箱中 24 h,得澄清溶液。

2.1.2 含药原位凝胶的制备 称取处方量的药物缓慢加入空白原位凝胶中,形成分散均匀、无团块的溶液,置 4℃冰箱中放置 24 h,即得。

2.2 胶凝温度的测定

取空白原位凝胶 2 mL 置于玻璃试管中水浴,水浴锅中的液面需高于试管液面 2 cm,将温度计放入水浴锅中,水温以 0.5℃/次升高时,需倾斜玻璃试管 90°,记录空白原位凝胶由液态变为固态时的温度,即为凝胶的相转变温度^[3-4]。每个样品测定 5 次,结果取其平均值。

2.3 P407 和 P188 的用量与相转变温度之间的关系

不同质量分数的 P407 和 P188 对舒肺原位凝胶胶凝温度影响较大^[5-6],故通过配制不同质量分数的 P407 与 P188 测定并记录相转变温度(*T*),结果见表 1 和图 1、2。

由图 1 可知,质量分数 19%~27%的 P407 溶液加热后能够形成透明的凝胶,放入 4℃冰箱 1~2 min 后又能为凝胶溶液,其相变温度随着 P407 质量分数的增大而降低。由图 2 可知,随着 P188 质量分数的增加,胶凝温度也随之升高。当 P407 质量分数低于 21%,P188 质量分数大于 4%时体表温度未能使原位凝胶的状态改变。因此,舒肺原位

表 1 P407 和 P188 的质量分数与相转变温度之间的关系

Table 1 Relationship between mass fraction of P407 and P188 and phase transition temperature

P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃	P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃	P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃	P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃	P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃	P188/ %	P407/ %	<i>T</i> /℃
0	19	32.5	1	19	33.2	2	19	37.3	3	19	42.7	4	19	—	5	19	—
	20	29.3		20	31.4		20	33.2		20	41.8		20	—		20	—
	21	24.9		21	29.9		21	32.4		21	38.7		21	—		21	—
	22	24.6		22	27.1		22	29.7		22	33.2		22	34.2		22	38.4
	23	24.0		23	25.6		23	27.1		23	29.3		23	31.1		23	36.9
	24	22.9		24	23.0		24	24.8		24	28.5		24	28.4		24	33.2
	25	22.8		25	23.0		25	25.3		25	27.0		25	31.3		25	32.8
	26	22.0		26	22.1		26	24.7		26	27.3		26	28.5		26	31.1
	27	20.8		27	22.3		27	23.2		27	25.8		27	28.3		27	30.2

“—” 在实验温度范围内(15~40℃)没有发生性状改变

“—” no change in behavior occurred in the temperature range of the experiment (15—40℃)

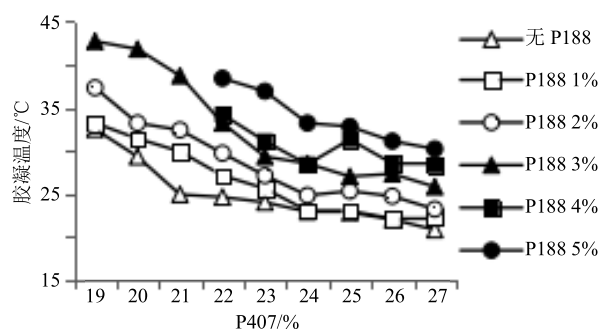


图 1 P407 对不同质量分数 P188 凝胶温度变化的影响

Fig. 1 Effects of P407 on temperature changes of different mass fractions of P188 gel

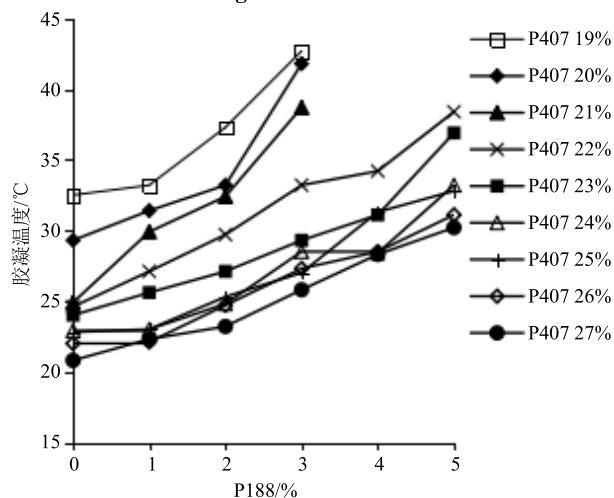


图 2 P188 对不同质量分数 P407 凝胶温度变化的影响

Fig. 2 Effects of P188 on temperature changes of different mass fractions of P407 gel

凝胶处方的优化, 选择了质量分数为 22%~27% 的 P407, 质量分数为 1%~5% 的 P188。

2.4 星点设计-效应面法优化舒肺原位凝胶处方

2.4.1 实验设计 结合单因素实验, 以质量分数为 22%~27% 的 P407, 质量分数为 1%~5% 的 P188 舒肺原位凝胶处方最优, 从而确定舒肺原位凝胶处方优选基质的质量分数范围。采用星点设计-效应面法优化处方, 以胶凝温度 (Y) 为指标, 以 P407 的质量分数 (X_1) 和 P188 的质量分数 (X_2) 为因素, 具体试验设计及结果见表 2。

2.4.2 数据模型拟合 通过 Minitab 软件处理试验数据, 得方程 $Y=195.948-14.224 X_1+15.400 X_2+0.288 X_1^2+0.237 X_2^2-0.590 X_1 X_2$ ($r=0.9859$)。方差分析及结果见表 3、4。由表 3 回归方程方差分析可知, 因素 X_1 、 X_2 一次项的 P 值分别为 0.007、0.002, 均小于 0.05。表明不同质量分数的 P407 和 P188 影响舒肺原位凝胶的胶凝温度。由表 4 二次回归模型

表 2 星点设计试验安排及结果

Table 2 Schedule and results of star-point design

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$Y/^\circ\text{C}$
1	24.50 (0)	3.00 (0)	25.3
2	24.50	3.00	25.3
3	22.73 (-1)	1.58 (-1)	24.3
4	24.50	1.00 (-1.732)	22.5
5	24.50	3.00	25.3
6	26.27 (+1)	4.42 (+1)	25.6
7	24.50	3.00	25.3
8	22.00 (-1.732)	3.00	32.2
9	27.00 (+1.732)	3.00	22.5
10	24.50	5.00 (+1.732)	30.5
11	26.27	1.58	20.8
12	22.70	4.42	35.0
13	24.50	3.00	25.3

表 3 回归方程各系数方差分析

Table 3 Variance analysis of regression equation

误差来源	系数	T 值	P 值
常量	195.948	4.182	0.004
X_1	-14.224	-3.779	0.007
X_2	15.400	4.857	0.002
X_1^2	0.288	3.771	0.007
X_2^2	0.237	1.990	0.087
$X_1 X_2$	-0.590	-4.686	0.002

表 4 二次回归模型方差分析

Table 4 Variance analysis of quadratic regression model

误差来源	自由度	I 型平方和	III 型平方和	均方	F 值	P 值
回归	5	193.678	193.678	38.736	97.740	0.000
线性	2	178.436	17.133	8.566	21.620	0.001
平方	2	6.540	6.540	3.270	8.250	0.014
交互作用	1	8.702	8.703	8.703	21.960	0.002

方差分析表可知, F 值为 97.74, 有显著影响, 回归模型的 $P<0.05$, 表明该模型拟合结果较理想。

利用 Minitab15 软件绘制自变量与因变量的三维曲面图及等值线图, 结果见图 3、4, 以相转变温度在 32~36 $^\circ\text{C}$ 得到最优处方 P188 用量为 4%, P407 用量为 22.5%。综上所述, 确定舒肺原位凝胶的处方为凝胶基质-药物 1:3。

2.4.3 最优处方的验证 称取优选处方量的 P188、P407 于烧杯中加水放入 4 $^\circ\text{C}$ 冰箱 24 h, 再加一定

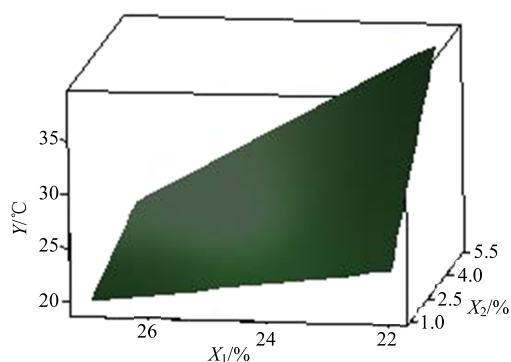


图 3 Y 对 X_1 与 X_2 的三维效应面

Fig. 3 Response surface of Y to X_1 and X_2

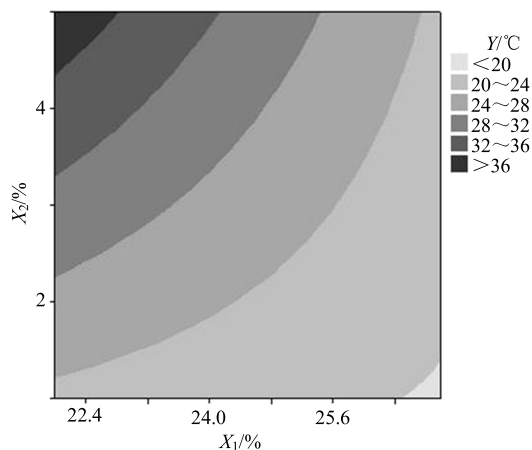


图 4 Y 对 X_1 与 X_2 的等高线

Fig. 4 Contour line of Y to X_1 and X_2

比例的处方药物，混合均匀，即得舒肺原位凝胶。以此条件分别制备 3 批制剂，得到的胶凝温度分别为 34.1、33.6、34.1 °C，偏差为 0.2%，结果说明验证实验结果良好，胶凝温度实测值与胶凝温度预测值接近，最优处方工艺稳定可行。

3 不同剂型离体皮肤渗透实验

3.1 离体皮肤的制备

取 SD 雄性小鼠，用脱毛膏除去腹部的体毛，用生理盐水溶液涂布脱毛皮肤，饲养 24 h，保证脱毛部位皮肤完好。将小鼠处死，取腹部已脱毛的皮肤，选取完整皮肤，用生理盐水洗净，4 °C 冰箱短期保存^[7-8]。使用前用生理盐水冲洗干净，将其浸入生理盐水中 1~2 h 后进行实验。

3.2 体外经皮渗透实验

体外经皮渗透实验的接收液常用的有蒸馏水、生理盐水、生理盐水-乙醇溶液等，经预试验表明芥子碱硫氰酸盐和芫花素在 30%乙醇-生理盐水溶液中的释放性能较为理想，性质稳定，因此本实验选择了 30%乙醇-生理盐水溶液作为接收液。

取离体的小鼠皮肤，将其铺展固定在 Franz 扩散池（扩散面积 3.14 cm²，接收池体积 7 mL）的接收池与供给池之间，角质层面向上，然后用弹簧夹固定。37 °C 平衡 30 min，更换接收液，排尽接收液中的气泡。接收池加入 30%乙醇-生理盐水溶液作为接收液，分别精密称取 1 g 的舒肺原位凝胶、舒肺软膏、舒肺散，均匀涂布于皮肤表皮上，在 (37.0±0.5) °C 恒温水浴中，磁力搅拌器以 300 r/min 恒速搅拌，分别于 2、4、6、8、10、12、24 h 取接收液 7 mL，每次取样后补加等体积、等温的 30%乙醇-生理盐水溶液，接收液以 0.22 μm 滤头滤过，取续滤液作为供试品溶液。用 HPLC 测定芥子碱硫氰酸盐和芫花素含量，按公式计算单位面积的累积渗透量 (Q_n)。

$$Q_n = (C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / S$$

C_n 为第 n 个取样时间药物的浓度， C_i 为第 $n-1$ 个取样时间接收液药物的质量浓度， V_n 为 Franz 扩散仪接收池的体积， V_i 为取样体积， S 为有效扩散面积

以 Q_n 与时间 (t) 作出累积释放曲线。按不同的模型进行曲线拟合，得芥子碱硫氰酸盐和芫花素的累积经皮渗透回归方程^[9]。

3.3 透皮实验

3.3.1 色谱条件与系统适应性

(1) 芥子的经皮渗透：色谱柱为 Venusil XBP C₁₈ (L) 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈-0.08 mol/L 磷酸二氢钾水溶液 (15 : 85)；柱温 30 °C；体积流量 1 mL/min；检测波长 326 nm；进样量 15 μL。理论塔板数按芥子碱硫氰酸盐峰计算不低于 3 000。

(2) 芫花的经皮渗透：色谱柱为 Venusil XBP C₁₈ (L) 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为甲醇-1%冰醋酸水溶液 (65 : 35)；柱温 25 °C；体积流量 1 mL/min；检测波长 338 nm；进样量 35 μL。理论塔板数按芫花素峰计算不低于 6 000。

3.3.2 溶液的制备

(1) 芥子的经皮渗透供试品溶液的制备：接收液以 0.22 μm 滤头滤过，取续滤液作为供试品溶液，进样 15 μL。

(2) 芫花的经皮渗透供试品溶液的制备：供试品溶液的制备接收液以 0.22 μm 滤头滤过，取续滤液作为供试品溶液，进样 35 μL。

(3) 对照品溶液的制备：精密称取芥子碱硫氰

酸盐对照品适量,加乙腈-0.08 mol/L 磷酸二氢钾水溶液(15:85)混合溶液制成含芥子碱硫氰酸盐 136 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,即得芥子碱硫氰酸盐对照品溶液。精密称取芫花素对照品适量,加甲醇制成含芫花素 24 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,即得芫花素对照品溶液。

3.3.3 色谱系统适用性实验结果 芥子的经皮渗透和芫花的经皮渗透在相应时间上供试品色谱与对照品色谱都有色谱峰。HPLC 色谱图分别见图 5、6。

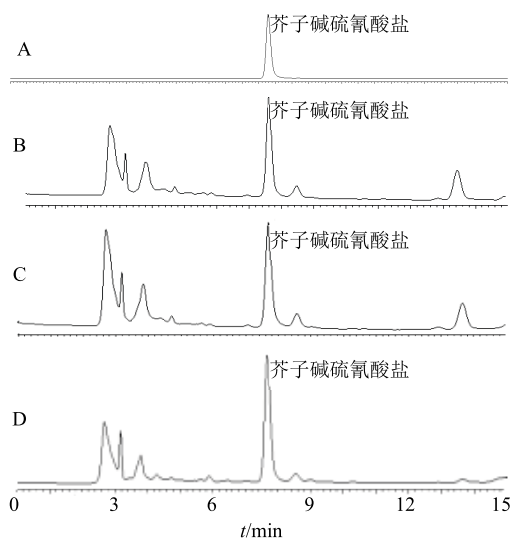


图5 芥子碱硫氰酸盐对照品(A)、舒肺粉末(B)、舒肺软膏(C)、舒肺原位凝胶(D) HPLC图

Fig. 5 HPLC of sinapine thiocyanate (ST) reference substance (A), Shufei powders (B), Shufei stick ointment (C), and Shufei *in situ* gel (D)

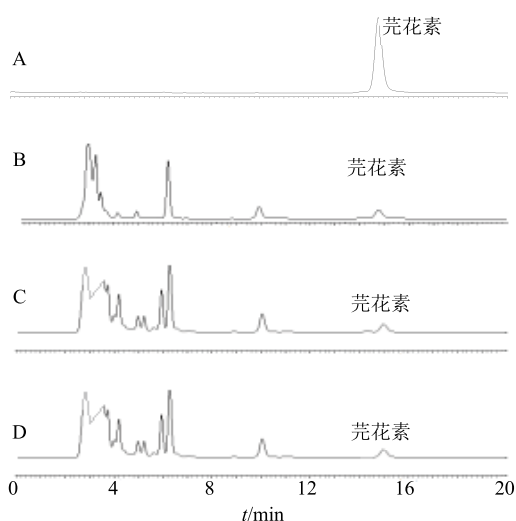


图6 芫花素对照品(A)、舒肺粉末(B)、舒肺软膏(C)、舒肺原位凝胶(D) HPLC图

Fig. 6 HPLC of genkwainin reference substance (A), Shufei powders (B), Shufei stick ointment (C), and Shufei *in situ* gel (D)

3.3.4 标准曲线的制备

(1) 芥子碱硫氰酸盐标准曲线的制备: 将制备好的对照品溶液(质量浓度 136.0 $\mu\text{g/mL}$)稀释成质量浓度为 68.0、34.0、17.0、8.5、1.7 $\mu\text{g/mL}$, 注入高效液相色谱仪中, 按上述色谱条件测定峰面积。以芥子碱硫氰酸盐质量浓度为横坐标(X), 芥子碱硫氰酸盐的峰面积为纵坐标(Y), 绘制标准曲线, 芥子碱硫氰酸盐的回归方程 $Y=102\,501X-56\,324$, $r^2=0.999\,0$, 结果表明芥子碱硫氰酸盐的线性范围为 1.7~68.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

(2) 芫花素标准曲线的制备: 将制备好的芫花素对照品溶液稀释成质量浓度为 12、6、4、2、1、0.5 $\mu\text{g/mL}$, 注入液相色谱仪, 测定峰面积的积分值, 以芫花素的质量浓度为横坐标(X), 芫花素的峰面积为纵坐标(Y), 绘制标准曲线。芫花素的回归方程 $Y=40\,220X+11\,472$, $r^2=0.999\,3$, 结果表明, 芫花素的线性范围为 12~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

3.3.5 体外渗透实验结果 舒肺原位凝胶、舒肺软膏、舒肺散经 Franz 透皮扩散池进行渗透实验, 结果表明, 24 h 芥子碱硫氰酸盐的累积渗透量为舒肺散>舒肺原位凝胶>舒肺软膏; 24 h 芫花素累积渗透量为舒肺原位凝胶>舒肺软膏>舒肺散, 实验结果见表 5 和图 7。以 Q_n 对 t 进行数据处理, 得到不同剂型中芥子碱硫氰酸盐和芫花素动力学参数渗透速率(K), 结果见表 6。

芥子碱硫氰酸盐体外渗透实验结果表明, 舒肺散的累积渗透量较舒肺原位凝胶高, 可能是因为舒肺散中的芥子全部打粉而舒肺原位凝胶中的芥子是 1/5 打粉, 剩余芥子醇提, 效果不明显。但预实验发现, 舒肺散刺激性太强对皮肤的损伤严重。因此, 选择剂型为舒肺原位凝胶。芫花素体外渗透实验结果表明舒肺原位凝胶的累积渗透量最高, 因此选择剂型为原位凝胶。

3.4 舒肺原位凝胶体外释药过程的初步研究

将舒肺原位凝胶累积渗透量对数 $\ln(1-Q)$ 与时间 t 、 $t_{1/2}$ 、 $\ln t$ 分别按零级、一级、Higuchi 和 Ritger-Peppas 方程进行拟合, 深入探索了药物的经皮渗透机制, 可见, 舒肺原位凝胶的渗透量曲线用 Higuchi 方程拟合后相关性较好, 结果见表 7。结果表明, 芥子碱硫氰酸盐的经皮渗透拟合 Higuchi 模型和一级模型较为接近, 芫花素的经皮渗透拟合 Higuchi 模型比其他模型较理想。综上, 舒肺原位凝胶在体内的经皮渗透遵循 Higuchi 释放。

表 5 3 种不同剂型中芥子碱硫氰酸盐和芫花素 24 h Q_n

Table 5 Q_n values of sinapine thiocyanate and genkwanin in three different dosage forms within 24 h

t/h	芥子碱硫氰酸盐 $Q_n/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$			芫花素 $Q_n/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$		
	舒肺原位凝胶	舒肺软膏	舒肺散	舒肺原位凝胶	舒肺软膏	舒肺散
2	6.280 9	4.036 4	7.140 5	31.497 3	25.795 2	11.052 7
4	14.927 5	11.559 5	17.963 1	39.713 2	25.3290	14.887 0
6	22.569 2	18.445 6	25.396 6	43.422 4	28.157 5	17.690 7
8	28.764 5	26.541 7	35.481 6	49.462 9	33.228 8	21.664 7
10	36.841 8	34.560 7	48.038 1	57.603 8	38.738 9	26.454 2
12	43.554 9	39.210 3	56.507 4	67.374 2	46.717 9	33.283 8
24	81.261 5	75.982 6	93.849 8	81.302 0	55.701 0	40.952 7

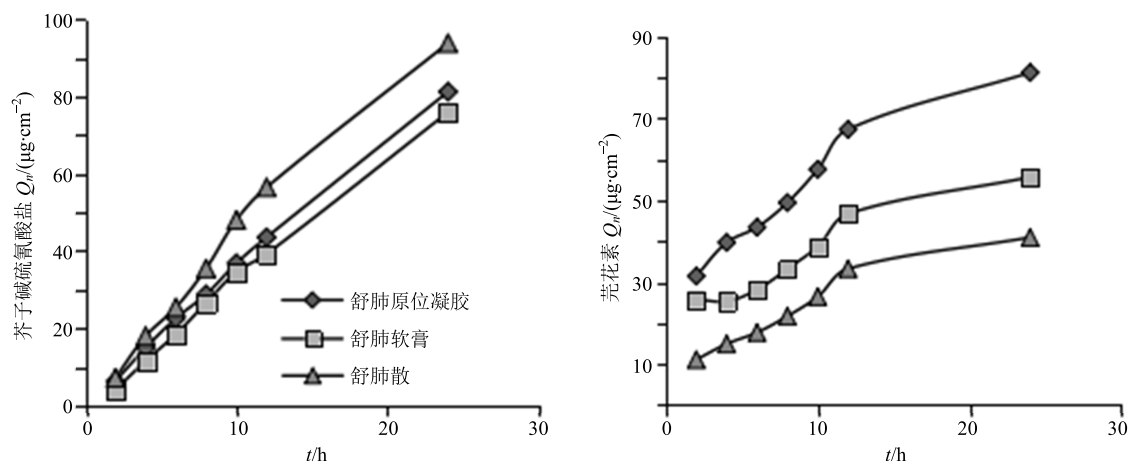


图 7 3 种不同剂型中芥子碱硫氰酸盐和芫花素 24 h Q_n 曲线 ($n=3$)

Fig.7 Q_n curves of sinapine thiocyanate and genkwanin 24 h in three different dosage forms within 24 h ($n=3$)

表 6 芥子碱硫氰酸盐和芫花素透皮动力学参数 K

Table 6 Parameters of transdermal kinetics of sinapine thiocyanate and Daphne genkwa K

成分	样品编号	样品名称	$K/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$
芥子碱硫氰酸盐	1	舒肺原位凝胶	3.561 3
	2	舒肺软膏	3.027 1
	3	舒肺散	4.307 5
芫花素	1	舒肺原位凝胶	5.261 6
	2	舒肺软膏	5.094 9
	3	舒肺散	2.748 3

4 讨论

目前, 此处方临床应用方式有, 将处方饮片粉碎, 制成散剂, 临用前拌以姜汁, 贴敷于穴位, 有一定临床疗效, 但制备方法工艺简单, 剂型陈旧; 将处方饮片进行提取纯化制成软膏, 贴敷于穴位, 但所制软膏宜流动, 渗出背衬材料, 为患者带来不便。原位凝胶剂是目前研究较多的新型给药系统, 将该方剂制成原位凝胶, 以期延长药物在给药部位的滞留时间, 提高药物的生物利用度^[10-11]。

原位凝胶是常温为流动的液体, 当外在环境(如

表 7 药物经皮渗透释放的拟合方程

Table 7 Fitting equation of drug transdermal permeability release

模型	芥子碱硫氰酸盐		芫花素	
	拟合方程	r^2	拟合方程	r^2
零级	$Q=3.254 t-0.632$	0.965	$Q=20.271 t+31.49$	0.925
一级	$\ln(1-Q)=-0.067 t+0.007 2$	0.993	$\ln(1-Q)=-0.117 t-0.153$	0.910
Higuchi	$Q=20.89 t_{1/2}-30.29$	0.992	$Q=15.03 t_{1/2}-9.494$	0.961
Ritger-Peppas	$\ln Q=1.179 \ln t+0.737$	0.986	$\ln Q=0.398 \ln t+3.130$	0.950

温度、pH 值或离子强度等)发生改变时,聚合物在生理条件下(pH 7.4、34 ℃)发生状态或构象的可逆变化,完成由液体状态向半固体凝胶状态的相转化过程^[12],以温度敏感型原位凝胶研究应用较为广泛,其凝胶基质是在温度敏感型共聚物的研究基础上进行研究,从而得到的一种低温时为液体,体温状态时为凝胶材料^[13]。在经皮给药系统中,温度敏感型原位凝胶对皮肤具有黏附性,可以控制药物的释放,能对外界特定环境的变化产生响应,达到溶液向凝胶的相转变过程^[14-15]。P407 是温度敏感型凝胶较为常用的一类载体^[16],通常采用热技术或冷技术制备 P407 原位凝胶,制备过程中,为了使溶液体系不产生气泡及颗粒之间不聚集,在保持低速搅拌的溶液体系中缓慢地加入 P407,将整个体系静置于 4 ℃冰箱中溶胀以保证 P407 完全溶解^[17]。

为达到最佳胶凝温度,常加入适量的 P188 以调节 P407 的胶凝温度^[18-19]。研究表明,相变温度随着 P407 质量分数的增大而降低,随着 P188 质量分数的增加,胶凝温度也随之升高。当 P407 质量分数低于 21%,P188 质量分数大于 4%时体表温度下不能发生胶凝。通过采用星点设计-效应面优化法对舒肺原位凝胶的处方进行优化,确定 P188 与 P407 的最佳配比即 P188 质量分数为 4%,P407 质量分数为 22.5%,经验证,按照最优处方制备的原位凝胶在 34.1 ℃发生相转变,为舒肺原位凝胶的制备提供了可靠的科学依据。

处方是由芥子、芫花、细辛等多味中药组成,其中芥子为君药、芫花为臣药,其主要有效物质为芥子碱硫氰酸盐和芫花素,笔者以两者为指标性成分,采用 Franze 扩散池,对 3 种不同制剂:舒肺散、舒肺原位凝胶、舒肺软膏,进行离体皮肤渗透实验研究,由体外累积渗透量可以看出,所制备的原位凝胶中芥子碱硫氰酸盐、芫花素在 24 h 累积渗透量均达到 81%,符合临床治疗需求。进而对舒肺原位凝胶的经皮渗透的机制进行研究,测定原位凝胶中芥子碱硫氰酸盐、芫花素累积渗透量,采用零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 模型拟合,证明其释药过程符合 Higuchi 模型,具有一定程度的缓释作用。本研究以中医药理论为基础,对处方的制备工艺及其体外评价展开研究,为后续研发、临床应用奠定了基础。

参考文献

[1] 胡春晖. 猫爪草提取物离子敏感型原位凝胶肺部药物

释放及局部安全性初步评价 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1163-1168.

[2] 汤涛,袁其红,董伟,等. 星点设计-效应面优化欧前胡素脂质微球的处方工艺研究及质量评价 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 109-114.

[3] 姜杰,贾运涛,田睿,等. 眼用小檗碱白蛋白纳米粒温敏原位凝胶的制备及性质研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 277-281.

[4] 袁玉霞. 复方消痔纳米乳原位凝胶的制备及其质量标准研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.

[5] 张继敏,曹德英,杜青,等. 泊洛沙姆在各温敏原位凝胶递药体系中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(11): 929-931.

[6] 李燕,赵利刚,王春艳,等. 参黄阴道用温敏原位凝胶的制备及质量评价 [J]. 中国药师, 2015, 18(4): 655-659.

[7] 李璐,蔡丽娟,杨金荣,等. 吡啶美辛巴布剂小鼠离体皮肤透皮吸收实验 [J]. 天津医药, 2011, 39(2): 165-167.

[8] 杨柳,王爱武,苗杰,等. 6 种透皮吸收促进剂对盐酸普萘洛尔乳膏透皮吸收性能的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(29): 2721-2723.

[9] 朱红林. 不同类型基质的水杨酸软膏体外释放性研究 [J]. 临床医药实践, 2011, 20(11): 843-845.

[10] 林佳源,陈跃坚,许伯慧,等. 温敏型黄体酮原位凝胶的制备及体外释药 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(3): 325-330.

[11] 黄星雨,袁佳敏,杨琼梁,等. 鼻用原位凝胶剂的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 448-453.

[12] 仇海镇,李娟. 原位凝胶的研究进展及其在药剂学中的应用 [J]. 医学信息, 2010, 23(4): 1524-1526.

[13] 朱肖杰. 原位凝胶化温度敏感型液体栓塞材料的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.

[14] 张田野,王垚,李蒙,等. 叶黄素眼用温敏型原位凝胶的制备及体外释放研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(21): 1880-1884.

[15] 敖惠,柏佳倩,张玉婷,等. 原位凝胶在中药靶向制剂中的研究进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1283-1286.

[16] 叶放,周建平. 泊洛沙姆 407 原位凝胶作为药物载体的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(8): 699-704.

[17] 章俊云,罗华菲,王浩. 泊洛沙 407 原位凝胶在鼻腔给药系统中的应用 [J]. 世界临床药物, 2016, 37(6): 417-422.

[18] 林如文. 苦参碱醇质体温敏凝胶的制备和质量控制 [D]. 武汉: 武汉理工大学, 2014.

[19] 黄秋艳,熊磊,汪红梅,等. 星点设计-效应面法优化苍艾油包合物-鼻用温敏原位凝胶制备工艺 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 86-89.