

中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用

韩 霜¹, 冯松浩², 马旭伟³, 许 浚^{4*}, 陈常青^{4*}

1. 河北广播电视大学, 河北 石家庄 050080

2. 郑州市中医院, 河南 郑州 450007

3. 石家庄东方药业股份有限公司, 河北 石家庄 050000

4. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 中药凝胶贴膏作为经皮给药系统的重要组成部分, 一方面继承了中医药的传统理论, 同时又结合现代制剂新工艺、新技术, 在近年来发展迅速。与传统的黑膏剂、橡胶膏剂相比, 中药凝胶贴膏采用水溶性高分子材料作为基质, 具有保湿性能好, 与皮肤相容性好, 亦可反复贴敷等优势, 越来越受到科研工作者的重视。同时中药凝胶贴膏也面临着基质配比不合理、制备工艺简陋、质量评价体系不完善等诸多问题。通过查阅近年来中药凝胶贴膏的相关文献, 从发展现状、基质组成、制备工艺等方面进行综述, 为中药凝胶贴膏的深入研究提供参考和借鉴。

关键词: 中药凝胶贴膏; 产品开发; 制备工艺; 质量控制; 中医药

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)21-5197-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.035

Research progress on Chinese materia medica gel plaster and its application in product development

HAN Shuang¹, FENG Song-hao², MA Xu-wei³, XU Jun⁴, CHEN Chang-qing⁴

1. Hebei University of Radio and Television, Shijiazhuang 050080, China

2. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China

3. Shijiazhuang Oriental Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: As an important part of transdermal drug delivery system, gel plaster of Chinese materia medica (CMM) has inherited the traditional theory of traditional Chinese medicine and developed rapidly in recent years in combination with the new technology and technology of modern preparations. Compared with the traditional black paste and rubber paste, the gel plaster of CMM, which uses water-soluble polymer as the matrix, has the advantages of good moisturizing performance, good compatibility with the skin, and repeated patching. It has been paid more and more attention by researchers. At the same time, the gel plaster of CMM also faces many problems, such as unreasonable matrix ratio, simple preparation process, and imperfect quality evaluation system. This article reviews the development status, matrix composition, and preparation technology of gel plaster of CMM in recent years, and provides reference for the further study of gel plaster of CMM.

Key words: gel plaster of Chinese materia medica; product development; preparation process; quality control; traditional Chinese medicine

经皮给药系统 (transdermal therapeutic system, TTS) 是指经皮肤给药而起到局部或全身治疗作用的控释制剂。TTS 的突出优势表现在可避免肝脏的首关效应及药物在胃肠道的降解, 减少对胃肠的刺

激; 可维持稳态的血药浓度, 避免口服给药引起的血药浓度峰谷现象, 降低毒副作用; 可发挥长效作用, 延长给药间隔, 减少给药次数, 方便患者的使用^[1-2]。

收稿日期: 2018-06-14

作者简介: 韩 霜 (1985—), 女, 工程师, 硕士, 主要从事中药基础研究。Tel: 13630830204 E-mail: hanshuang0536@163.com

*通信作者 许 浚 (1976—), 男, 研究员, 主要从事中药新药研发和大品种二次开发研究。Tel: (022)23003935 E-mail: xuj@tjipr.com

陈常青, 男, 研究员, 主要从事中药研究。E-mail: chencq@tjipr.com

中药凝胶贴膏(原凝胶膏剂或巴布膏剂)系指中药原料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^[3]。中药凝胶贴膏作为 TTS 的重要组成部分,除了具备 TTS 的优势外,与传统的黑膏剂、橡胶膏剂相比,采用水溶性高分子材料作为基质具有保湿性能好、与皮肤的相容性好、透气且可反复贴敷等优势,越来越受到科研工作者的重视^[4]。

在中医药理论的指导下,中药凝胶贴膏在继承了传统中药膏剂的基础上,充分结合现代凝胶膏剂的制备工艺和质量要求,为中医外治的理论研究和中药资源的二次开发提供了新的方向。本文从中药凝胶贴膏的发展现状、基质辅料、制备工艺、质量控制等方面进行综述。

1 中药凝胶贴膏剂的发展现状

自 20 世纪 80 年代发展至今中药凝胶贴剂得到快速发展,被《中国药典》2000 年版首次收录并以巴布膏剂命名,做了相应的质量规定。《中国药典》2010 年版将巴布膏剂改名为凝胶膏剂,并对凝胶膏剂的生产和贮藏条件做了相关规定,且规定了相应的检查指标,如应对凝胶膏剂进行含膏量、赋型性、黏附性、微生物限度的检查,为凝胶膏剂的质量控制提供了法定依据。《中国药典》2015 年版将其重新定义为凝胶贴膏,归为贴膏剂项下。原国家食品药品监督管理总局(CFDA)公布的目前已上市中药品种有 9 个,包括消炎镇痛巴布膏、祛风骨痛巴布膏、复方紫荆消伤巴布膏、骨友灵巴布膏、蟾酥镇痛凝胶膏、蟾乌凝胶膏、关节镇痛巴布膏、戟生止痛膏、少林风湿跌打凝胶膏,临床中主要外用于软组织损伤、风湿痹痛、关节炎等病症。关于中药凝胶膏剂的专利申请和新药研究不断增加,涉及到心血管、皮肤、呼吸、循环等多个系统疾病的药物,通过查阅中国知网近 5 年的关于中药凝胶膏剂的研究文献并进行总结,部分研究实例见表 1。中药凝胶贴膏剂在迅速发展的同时,也存在着诸多问题:首先中药成分复杂且多以复方为主,用药量大,膏体载药量受到限制;基质配比不合理,产品质量不稳定,易出现脱膏、漏膏等现象,与皮肤的追随性差;质量评价体系不完善,质量评价的技术水平低,缺乏统一规范的质量标准;生产设备和相对落后,极大地限制了中药凝胶贴膏剂的产业化、规模化发展^[5-7]。

2 中药凝胶贴剂的基质组成

中药凝胶贴剂由背衬层、膏体层和保护层组成,其中膏体层是凝胶贴剂的关键,是药物的储库,决

定着凝胶贴剂质量的优劣。膏体层的基质可分为非交联型和交联型基质,交联型基质已成为研究的重点^[24]。交联型基质组成复杂,基质的处方设计对膏体整体的黏附性、流动性、透皮吸收、保湿性等性能起着关键作用。

2.1 交联骨架

基质中的骨架材料一方面产生黏性,使膏体可以贴敷于皮肤表面,另一方面支撑膏体内部分子形成网状立体结构,使膏体产生足够的内聚力和弹性及一定的强度。常用的亲水性凝胶骨架包括合成及半合成和天然高分子聚合物。合成及半合成的高分子聚合物包括:聚丙烯酸钠、聚维酮、聚乙烯醇、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素等;常用的天然高分子聚合物包括明胶、阿拉伯胶、西黄芪胶、白及胶、海藻酸盐、琼脂等^[5,25]。

聚丙烯酸钠、卡波姆、明胶等高分子聚合物在基质的制备过程中,通过加入交联剂及交联调节剂,高价金属离子与交联骨架螯合,产生交联固化反应,交联调节剂则可以调节交联固化的反应时间和程度,高分子聚合物的线型分子链彼此键合,形成交联网状结构。常用的交联剂主要是一些高价的金属离子,以铝盐较为常用,包括有甘氨酸铝、甘羟铝、氯化铝、氢氧化铝等;常用的交联调节剂包括柠檬酸、酒石酸、乳酸、苹果酸、乙二胺四乙酸(EDTA)等^[26]。

2.2 填充剂

填充剂一方面对膏体的成型起着重要作用,另一方面对膏体的黏附性及内聚力产生影响,可改善水溶性高分子材料因吸水膨胀而产生的过黏现象。常用的填充剂有高岭土、微粉硅胶、皂土、白陶土、二氧化钛、碳酸钙、氧化锌及二氧化钛、药物细粉等^[27-28]。

2.3 保湿剂

亲水凝胶型骨架的含水量较大,保湿剂的加入可延缓基质的失水,促进皮肤的水合作用,同时保湿剂对基质的赋型性、黏附性以及药物的释放产生影响。常用的保湿剂有甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇等,2 种保湿剂复合体系的保湿效果更佳^[28-29]。

2.4 促透剂

由于皮肤角质层的屏障限速作用,导致多数药物透皮速率慢、透过量低。加入适量的透皮吸收促进剂,通过可逆性改变皮肤结构并降低药物经过皮肤时所受阻力,使药物达到局部治疗或全身吸收的

表 1 中药凝胶贴膏剂的研究实例

Table 1 Research cases of Chinese materia medica gel plaster

药用部位	名称	主要中药及组分	基质组成	主要功效
单体成分	人参皂苷 Rb ₁ 巴布剂 ^[8]	人参皂苷 Rb ₁	聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、明胶、甘油、高岭土	提高穴位区皮肤内微血管舒缩振幅
	丹皮酚巴布剂 ^[9]	丹皮酚	高岭土、明胶、氮酮	用于色斑、肌肉痛、皮肤瘙痒、牛皮癣、带状疱疹、湿疹等
	川芎嗪巴布剂 ^[10]	川芎嗪	NP-700、二氧化钛、丙三醇、CMC-Na	用于心脑血管病等疾病的治疗
有效部位	重楼总皂苷巴布剂 ^[11]	重楼总皂苷	明胶、聚丙烯酸钠、甘油、聚乙烯吡咯烷酮-K30	用于治疗疮痈肿毒、毒蛇咬伤、跌打损伤
	三七总皂苷巴布剂 ^[12]	三七总皂苷	NP-700、PVP K-90、氮酮、油酸、冰片	抗氧化及皮肤衰老
	马钱子巴布剂 ^[13]	马钱子浸膏	聚丙烯酸钠、卡波姆、薄荷脑、甘油、高岭土、西黄蓍胶	通络止痛、散结消肿
单方中药	黄芩巴布剂 ^[14]	黄芩浸膏	甘油、丙二醇、聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠、明胶	抗炎、抗菌、抗过敏、降压和镇静
	吴茱萸巴布剂 ^[15]	吴茱萸提取物	卡波姆、甘羟铝、明胶、酒石酸	强心、降压、抗炎、镇痛
	白花菜巴布剂 ^[16]	白花菜提取物	CMC-Na、明胶、聚乙烯醇、微粉硅胶	治疗类风湿性关节炎
	复方止痛巴布剂 ^[17]	高乌头、白芍	NP-700、卡波姆、甘羟铝、微粉硅胶、甘油	祛风止痛、散寒
复方中药	降血压巴布剂 ^[18]	吴茱萸、川芎	NP-800、甘油、甘羟铝、明胶、酒石酸、卡波姆	用于高血压、心绞痛等疾病的治疗
	三子巴布剂 ^[19]	白芥子、莱菔子、紫苏子	NP-700、聚维酮 (K-90)、甘羟铝、高岭土、酒石酸、乙二胺四乙酸、甘油	改善哮喘患儿的肺功能, 调节机体免疫
	桂芍巴布贴 ^[20]	白芍、肉桂、细辛、干姜等	NP-700、PVP K-30、EDTA-2Na、甘油、山梨酸钾	具有养血柔肝、温中散寒之功效, 主治心腹冷痛、虚寒吐泻
	复方龙血竭巴布剂 ^[21]	龙血竭等	NP-700、PVP-K90、甘油	具有活血定痛、化瘀止血的功效
	紫草巴布剂 ^[22]	紫草、白芷、当归等	明胶、阿拉伯胶、PVA、CMC-Na、聚维酮、甘油	具有化腐生肌、解毒止痛的功效
	五虎巴布剂 ^[23]	当归、红花、防风等	明胶、阿拉伯胶、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、聚维酮、甘油、1,2-丙二醇、高岭土	具有活血散瘀、消肿止痛的功效

目的。促透剂分为天然和合成的两大类, 天然的促透剂主要为中药挥发油类, 包括萜类及内酯类等, 如薄荷脑、龙脑、桉油及其他挥发性提取物等; 合成促透剂主要有月桂氮酮 (azone)、二甲基亚砜 (DMSO)、丙二醇、冰片、二甲基亚酰胺、有机酸及酯类、酰胺类等^[30]。DMSO 由于有较强烈的毒性和

皮肤刺激性目前已少用, 月桂氮酮是目前公认的一种较好的透皮吸收促进剂^[4]。

现多采用多元体系, 使用 2 种以上促透剂, 一方面可以减少促透剂的用量, 另一方面联合使用可以达到更好的透皮吸收效果。楼步青等^[31]采用体外透皮实验, 以增渗倍数 (enhancement ratio, ER)

为指标,考察氮酮、油酸、丙二醇单一或混合应用时对双黄巴布剂中所含盐酸小檗碱体外经皮渗透的促进作用,确定氮酮-丙二醇-油酸的比例为 3:5:1,结果表明使用三元体系,可克服单元体系增渗不足和对膏体产生的不良影响。

3 制备工艺

中药凝胶贴剂外观上应色泽均匀、无气泡及颗粒感,无脱膏、漏膏及皮肤残留现象,应具备有良好的黏附性、保湿性及优良的透皮吸收效果。凝胶贴剂的制备工艺与上述性质密切相关,深入探究中药凝胶贴剂的基质工艺,制定合理的中工艺路线成为研究的重点^[32]。

3.1 基质配比研究

中药凝胶贴剂的基质研究围绕着交联骨架、保湿剂、填充剂、交联剂等的配比展开,采用合理的实验设计方法和评价指标对基质进行综合评价,优选基质配比方案。目前多采用正交试验设计、均匀试验设计或效应面优化法等方法来优选基质配方。评价指标包括有初黏力、持黏力、剥离强度及综合感官等。薛彩红等^[33]采用 $L_9(3^4)$ 的正交试验设计,以外观、剥离强度、基质残留、皮肤黏附性及反复揭贴性为指标,重点考察聚乙丙烯酸钠-压敏胶、羧甲基纤维素钠-明胶、甘羟铝、甘油的用量,最终确定以上处方配比为 0.5:1.0:0.4:0.1:0.3:3.0,制得的壮药六味巴布剂具有良好的赋型性,无皮肤残留。张洪兵等^[17]采用星点设计-效应面优化法,以初黏力和外观(膏体性状、残留性、皮肤追随性)为综合评价指标,对实验数据采用归一化法,以归一值(OD)对各因素进行多元线性、非线性回归分析,最终确定 NP-700、卡波姆 940、甘羟铝、微粉硅胶、甘油的配比为 5.34:0.63:0.20:6.00:30.00 时,制得的复方止痛巴布剂基质黏力适宜,无残留,膏体性状良好。李智勇等^[34]采用均匀设计法 $U_{17}(17^{16})$ 优选癌痛巴布剂的基质配方,以初黏力、剥离强度和外观综合得分为优选指标,得到的最佳基质配比为聚丙烯酸钠-明胶-高岭土-甘羟铝-蓖麻油-甘油-聚乙丙烯醇 6.46:6.00:4.10:0.08:0.10:56.00:0.05,制备的巴布剂外观光滑、黏度适宜,具有良好的延展性。

3.2 成型工艺研究

3.2.1 药物因素 多数中药以提取物浸膏的形式加入到基质处方中,提取物成分复杂多样。如药物酸碱性对基质的 pH 值产生影响,进而影响到贴剂的

黏附性;药物的解离情况同样对成型产生影响,当中药的提取物中存在游离离子时,游离离子进入高分子聚合物的网状结构中,改变膏体交联固化的时间和程度,最终影响膏体的各项性能^[35]。因此需对中药提取物的化学性质进行考察,通过合理地添加辅料的方式减少药物对制剂成型的影响。

3.2.2 膏体因素 膏体对制剂成型的影响主要体现在 2 个方面:一是膏体的含水量,作为亲水凝胶型骨架,凝胶贴剂中的水分比重较大,通常在 40%~60%^[36],高分子聚合物材料通过水溶胀、溶解产生黏性,但过高或者过低的含水量都会产生不良影响。二是膏体的载药量,含药量过高给制剂成型造成困难,药量过低,则无法达到临床疗效。李琳等^[37]研究不同载药量的灯盏花素巴布剂对经皮吸收的影响,采用微渗析技术考察其在体经皮促渗情况,结果显示载药量为 1.5%、1.0%、0.5% 时,灯盏花素的在体累积透过量分别为 8.32、6.53、6.38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,进一步确定了巴布剂的载药量。

3.2.3 工艺因素 在膏体制备过程中,制备工艺条件对成型的影响集中体现在:①物料添加顺序,基质组成中涉及到交联骨架、填充剂、交联剂等辅料,有合成或半合成的高分子聚合物,亦有各种无机物和其他物料,其理化性质的不同需要合理的添加顺序,否则直接影响膏体的成型固化^[38-39]。白才堂等^[40]考察不同物料的 3 种添加方式,最终确定先将高分子凝胶相与加入药物和保湿剂的水相充分混合均匀作为混合相,再将加有交联剂的水相缓慢滴加到混合相中,可制得富有弹性和光泽的膏体。②混合搅拌的程度,在各物料混合搅拌过程中,搅拌的时间和速度对膏体影响较大,时间过短,各物料混合不均匀;时间过长亦或是速度过快,会使膏体产生大量气泡,在搅拌过程中高分子基质的分子链断裂,而使膏体的黏性降低^[41-42]。③炼合及干燥温度,炼合及温度过高会使膏体的黏性降低,需根据具体的基质组成,选择最为适宜的炼合温度。刘林等^[43]通过正交试验设计,以持黏力、外观等综合评分为指标,重点考察炼合温度、炼合时间和搅拌速度对 β -细辛醚巴布剂制备工艺的影响,最终确定最佳制备工艺为载药量为 8.7%,搅拌转速 500 r/min,炼和温度 45 $^{\circ}\text{C}$,炼和时间 15 min,制得外观光泽、黏力适中的巴布剂。

3.3 成型工艺新技术的应用

由于中药成分的复杂性,为进一步适应凝胶贴

剂的制剂要求,解决制备过程中的实际问题,越来越多的制剂新技术、新工艺被用于中药凝胶贴剂的制备。

3.3.1 固体分散体技术 固体分散体应用于中药凝胶贴剂的制备,可提高药物的分散度,有利于药物的溶出和吸收,进而提高药物的经皮渗透量。林以宁等^[44]利用载体联用技术,将黄芩苷分别制备成固体分散物、磷脂复合物、磷脂复合物的固体分散体,采用改良 Franz 扩散装置,测定此 3 种巴布剂的透皮吸收特征,磷脂复合物的固体分散体、固体分散物、磷脂复合物和黄芩苷原型药物的透皮速率分别为 135.26、100.22、76.10、49.31 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,结果表明磷脂复合物的固体分散体的透皮速率最高,有效的提高了黄芩苷药物的透皮吸收。

3.3.2 微乳技术 微乳技术将水相、油相通过乳化剂制备成胶体分散体系,有利于脂溶性药物更好地与亲水基质混合,同时可提高皮肤透过率。张广唱等^[18]为提高吴茱萸提取物中脂溶性成分的透过率,使药物与基质更好的混合,制备了吴茱萸水包油微乳巴布剂,确定微乳处方为吴茱萸提取物-肉豆蔻酸异丙酯-丙二醇-聚山梨酯 80-氢化蓖麻油-水 0.3 : 0.6 : 3.6 : 3.6 : 3.6 : 18,制备水包油微乳巴布剂中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外 24 h 透皮累积渗透量为普通巴布剂的 1.86、1.40 倍。

3.3.3 包合技术 中药挥发油成分一方面发挥着药理活性作用,在一定程度上可促进药物的经皮吸收,但大量挥发油的存在会给凝胶贴的制备造成困难。包合技术应用于中药凝胶贴剂的制备可改善挥发油在制剂中的稳定性^[45]。陈红梅^[46]通过利用 β -环糊精包合技术,将清凉活化巴布剂中挥发油成分进行包合,有利于挥发性成分在水溶性基质中的分散,提高了制剂稳定性。

3.3.4 超微粉碎技术 凝胶贴剂中一部分中药以原药的药粉入药,药物经细胞级粉碎后,可得到更小的粒径和更大的比表面积,能够使药物有效成分快速释放出来,同时以超微细粉入药,药物与基质混合的相容性更好^[47]。李跃辉等^[48]采用超微粉碎工艺,将蒲黄粉碎为粒径 37 μm (D_{90})、11 μm (D_{50}),制备肿痛消超微巴布剂,采用 Franz 扩散池,测定异鼠李素-3-*O*-新橙皮苷的透皮速率,并与普通肿痛消巴布剂比较,两者的透皮速率分别为 3.038 2 和 2.796 7 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,累积渗透量与透皮速率均优于普通肿痛消巴布剂,结果表明超微粉碎技术可有效

提高药物的溶出和透皮吸收。张伟等^[49]对比川芎超微细粉巴布剂和普通细粉巴布剂中阿魏酸在离体兔皮中的释药速率,实验结果表明超微细粉巴布剂 4 h 内阿魏酸累积透皮释放率可达 42.57%; 20 h 达到 58.26%,比普通细粉样品巴布剂的累积透皮释放率高出近 15%。

4 质量控制研究

《中国药典》2015 年版对凝胶贴剂的外观、含膏量、赋形性、黏附力、耐热性等常规项进行了规定。中药凝胶贴剂中的中药成分复杂,对膏体各项性能影响较大,其中主要体现在对膏体黏附性的影响。于此同时,中药成分的释放和透皮吸收问题以及有毒中药对皮肤的刺激性问题都需要深入探讨和研究。因此建立客观、科学、全面和统一的质量标准,完善能够体现中药凝胶贴剂制剂要求的质量规范具有重大意义。

4.1 黏附性研究

药典对黏附力的质量评价包括膏体的初黏力、持黏力以及剥离强度 3 个方面,并未对仪器的参数类型、背衬材料以及质量标准做出规定。大量研究者通过仪器评价和感官评价相结合的方式对膏体性能进行评价,然而常规仪器评价不能反映膏体内在流变学参数,感官评价虽具有一定的实际意义,但同时也存在客观性不强,个体间差异较大等问题,不能全面真实地反映凝胶贴剂的内在质量。

对于交联型水凝胶贴剂的基质,通过测定其流变学参数,可以客观真实地反应膏体内在交联情况,为基质的黏附性评价提供参考依据。王剑等^[50]在筛选基质填充剂处方时,通过旋转流变仪测定不同填充剂基质配方的流变学性质,包括测定复数模量 (G^*)、弹性模量 (G') 和黏性模量 (G'') 流变学参数,结果表明不同填充剂随着质量分数的增加, G' 和 G'' 均增加,其中微粉硅胶的影响最大,其质量分数由 1% 增加到 5% 时, G' 和 G'' 分别增加了 99% 和 130%, G' 和 G'' 的改变影响了基质的弹黏性。顾圣莹等^[51]研究建立了巴布剂流变参数和基质黏性的趋向关系,得出巴布剂初黏力与低频条件下的相位角 $\delta(\omega=0.1 \text{ rad/s})$ 呈负相关,剥离强度与 $G'_{100}/G'_{0.1}$ 值呈负相关,膏体的内聚力与蠕变柔量 (J_c) 呈负相关, $\delta_{0.1}$ 值为 $24^\circ\sim 26^\circ$ 、 $G'_{100}/G'_{0.1}$ 值为 5~7、 J_c 值为 0.1 左右时,膏体的黏性适宜。吴伟等^[52]则从高分子热力学的性能阐述了玻璃化转变温度 (T_g) 对基质交联固化的影响,膏体出现过硬或烂膏等现

象,均与高分子材料的 T_g 密切相关,应时刻关注膏体整体 T_g 与各辅料的 T_g 及相对分子质量分布指数、生产工艺等因素的关系,为研究基质性能及制备工艺提供了新的思路。

4.2 透皮吸收研究

活性物质从基质释放,透皮吸收是药物发挥局部或全身治疗作用的关键,也是保证产品质量重点把控的内容。体外离体透皮实验研究中,药物的理化性质、接受液和动物皮肤的种类、评价指标的选择都会对透皮实验结果产生影响。

中药成分以单体入药和以浸膏入药时,药物的释放过程和透皮吸收行为有所不同。邓亚利等^[53]对比了青藤碱、雷公藤甲素单体组成的复方巴布和两者提取物浸膏的药物释放和透皮行为,通过测定体外释放度,表明青藤碱、雷公藤甲素的体外释放符合 Higuchi 方程,青藤碱、雷公藤甲素以单体入药和以浸膏入药,在相同基质中的释药速率(J)基本相同;通过 Franze 扩散池法测定体外透皮吸收情况,各参数分别按零级、一级与 Higuchi 动力学方程进行线性回归,拟合符合零级动力学过程,单体入药的青藤碱、雷公藤甲素透皮速率均稍大于浸膏入药。

中药凝胶贴剂的组方往往庞大复杂,指标成分众多,选择合适的体外透皮评价指标对质量控制的意义重大。吴笑如等^[54]采用立式 Franz 扩散池,通过酸性染料比色法和 HPLC 法分别测定伤湿止痛巴布剂中总生物碱和阿托品、硫酸土的宁的经皮累积透过量(Q),将 Q 对时间(t)进行回归,结果表明以总生物碱为指标和以阿托品、土的宁为指标的体外透皮结果,二者符合零级动力学过程,均能较好地反映贴剂的透皮吸收过程。

体外透皮实验研究中,接收液(渗透介质)的种类、离体动物皮肤的选择会对实验结果造成不同影响。孙媛等^[55]采用改良 Franz 扩散池法,分别以 65%乙醇溶液、生理氯化钠溶液、2%十二烷基硫酸钠溶液、2%聚山梨酯 80 溶液、30%乙醇溶液作为接收溶液,考察昆明雌鼠、雄鼠以及 SD 大鼠的离体皮肤,来确定肿痛巴布剂体外透皮实验的渗透介质和皮肤种类,通过薄层色谱法定性表明,采用 30%乙醇溶液为接收液和雄性小鼠皮肤药物透皮后响应最好。

4.3 皮肤刺激性研究

凝胶贴剂的用药部位在皮肤,药物贴敷后对皮肤产生的刺激性及毒性,需进一步的论证和控制。

评价毒性药物的用药安全性以及小儿用药的特殊性,对中药凝胶贴剂的产品质量控制和临床用药安全具有重要的指导意义。丰伟等^[56]考察马钱子巴布剂中毒性药物马钱子对皮肤的刺激性,采用一次给药和多次给药进行皮肤刺激实验,以新西兰白兔为模型,实验结果表明单次给药不论完整皮肤还是破损皮肤,均未出现刺激红斑、水肿或其刺激现象,多次给药用于破损皮肤时出现微红斑,应尽量避免用于破损皮肤;以豚鼠为模型观察皮肤致敏性,结果表明马钱子巴布剂并未产生过敏反应。王京霞等^[57]通过新西兰兔多次给药的皮肤刺激性实验,验证小儿止泻巴布剂对新西兰兔完整皮肤无刺激性,对破损皮肤有轻度刺激性,为小儿止泻巴布剂的临床安全应用提供了参考。

5 展望

中药凝胶贴剂与传统的黑膏剂、橡胶膏剂相比具有明显的剂型优势,亲水凝胶骨架材料与皮肤相容性更好,载药量大,可反复贴敷。随着现代医药工业的发展和高分子材料的广泛应用和不断改进,中药凝胶贴剂的制备技术也在不断提升和发展,将超临界萃取技术、包合技术、固体分散、微乳化技术等逐步用于解决中药凝胶制剂中存在的载药量、稳定性、透皮吸收等问题。同时,新的质控技术也在不断地应用于中药凝胶贴剂的质量评价中,如近红外化学成像技术应用于膏体均匀性的评价^[58]; ^{60}Co - γ 射线灭菌应用于凝胶贴中热敏物质的灭菌^[59];微透析在透皮吸收研究中的应用^[60],这些新的技术方法为保障中药凝胶贴剂的质量安全提供了技术支撑。随着中药经皮给药制剂以及中药品种二次开发的快速发展,中药凝胶贴剂必将迎来新的发展机遇,取得新的技术突破和发展。

参考文献

- [1] 白毅,杜丽娜,冯雪,等.天然药物经皮给药系统研究进展[J].中国药学杂志,2014,49(16):1377-1381.
- [2] 华晓东,任变文.经皮给药系统的研究进展[J].现代药物与临床,2009,24(5):282-285.
- [3] 中国药典[S].四部.2015.
- [4] 赵斌,宋霄宏,王芳.中药巴布剂亲水性基质的研究进展[J].中华中医药学刊,2008,26(6):1276-1278.
- [5] 呼永河,刘爱琴,李静,等.中药巴布剂的基质研究进展[J].医学综述,2012,18(13):2093-2096.
- [6] 王艳艳,王团结.中药巴布剂及其生产设备研究进展[J].机电信息,2011,11(32):6-12.
- [7] 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, 13(5): 62-64.
- [8] 朱玉欣, 张倩, 张涛, 等. 人参皂苷 Rb_1 巴布剂对微血管舒缩活动振幅影响的研究 [J]. 中国药事, 2017, 31(3): 269-274.
- [9] 揭晶, 周静, 李威, 等. 丹皮酚巴布剂的制备及质量控制 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(2): 407-408.
- [10] 田宇光. 川芎嗪与冰片处方配比与组合物的巴布剂基质处方的正交设计优化研究 [J]. 生物技术世界, 2014, 2(2): 109-110.
- [11] 罗云, 熊志伟, 梁新丽, 等. 重楼总皂苷巴布剂的基质处方优化及含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 5-9.
- [12] 张红芹, 王建新, 郝海军, 等. 三七总皂苷巴布剂中透皮促进剂的优选 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1180-1183.
- [13] 樊轻亚, 张红霞, 游国叶. 马钱子巴布剂制备工艺的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(5): 51-54.
- [14] 杨文娟, 李楠, 常相娜, 等. 正交试验法优化黄芩巴布剂的基质配方 [J]. 陕西科技大学学报: 自然科学版, 2014, 32(1): 133-136.
- [15] 张广唱, 郭殷锐, 武哲丽, 等. 吴茱萸水包油微乳巴布剂的体外透皮吸收特性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 1-4.
- [16] 刘惠娟, 邹传宗. 白花菜巴布剂的制备与其抗炎镇痛活性研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(1): 97-101.
- [17] 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.
- [18] 张广唱, 郭殷锐, 王剑, 等. 降血压水包油微乳巴布剂的制备 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1921-1926.
- [19] 梁劲康, 黎婉婉, 胡巧红, 等. 三子巴布剂基质配方优化与体外释放特性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 18-23.
- [20] 王璐璐, 刘炳周, 王满, 等. 主成分分析结合均匀设计法用于优选桂芍巴布贴制备工艺的研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1682-1689.
- [21] 余晓玲, 袁小淋, 李雷, 等. 复方龙血竭巴布剂制备工艺研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(7): 63-65.
- [22] 王文忠, 王玉翠, 郑平. 紫草巴布剂基质处方的优化 [J]. 中成药, 2013, 35(4): 861-864.
- [23] 郑平, 许静娴, 王文忠. 五虎巴布剂基质处方配比的优化 [J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(3): 45-48.
- [24] 王奕博, 杜梓萱, 黄特辉, 等. 中药凝胶贴膏基质选择及挥发油加入方式研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2715-2721.
- [25] 呼永河, 刘爱琴, 李静, 等. 中药巴布剂的基质研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2093-2096.
- [26] 王法龙, 庞保珍, 庞清洋, 等. 中药巴布剂的研究概况与展望 [J]. 光明中医, 2014, 29(4): 876-882.
- [27] 董礼, 徐希明, 余江南. 中药凝胶膏剂研究概述 [J]. 中国药师, 2011, 14(1): 129-132.
- [28] 李光华. 中药巴布剂的研究现状与展望 [J]. 天津药学, 2016, 28(4): 48-50.
- [29] 郑立红, 李淑莉. 中药凝胶膏剂研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 134-136.
- [30] 刘明海. 近年国内巴布剂体外透皮性能研究现状及进展 [J]. 中成药, 2011, 33(6): 1033-1036.
- [31] 楼步青, 黄海波. 双黄巴布剂体外透皮促进剂的筛选 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2247-2250.
- [32] 杨华生, 黎晓丽, 吴璐, 等. 中药凝胶贴膏质量研究进展与思考 [J]. 中医外治杂志, 2016, 25(3): 3-5.
- [33] 薛彩红, 罗远, 梁健钦. 优化壮药六味巴布剂的处方及制备工艺 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1694-1697.
- [34] 李智勇, 孙冬梅, 杜建平. 均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 1-3.
- [35] 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.
- [36] 宋立华, 刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 133-136.
- [37] 李琳, 宋西卫, 张倩, 等. 灯盏花素巴布剂经皮促渗作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 45-47.
- [38] 尹华. 三黄散瘀巴布剂的基质配方优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 24-27.
- [39] 李伟泽, 张光伟, 赵宁, 等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术攻关研究 [J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [40] 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.
- [41] 邹玉繁, 姚丽梅. 大黄紫草巴布剂基质处方研究 [J]. 中南药学, 2010, 8(1): 18-20.
- [42] 宋霄宏, 赵斌, 余跃, 等. 散瘀巴布剂基质的工艺研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(4): 578-580.
- [43] 刘林, 方永奇, 薛中峰, 等. β -细辛醚巴布剂制备工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 42-45.
- [44] 林以宁, 赵浩如, 蔡晓翠. 黄芩苷不同给药载体的巴布剂的制备及体外透皮性能 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(21): 1855-1857.
- [45] 富志军. 挥发油包合对温脐巴布剂质量的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(10): 2083-2087.
- [46] 陈红梅. 清凉活化巴布剂挥发性成分 β -环糊精包合物的工艺研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8): 1711-1712.
- [47] 袁林. 中药细胞级微粉碎技术在中药制剂中的应用 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(8): 691-692.

- [48] 李跃辉, 杨 瑛, 杨永华, 等. 超微粉碎工艺对肿痛消巴布剂中蒲黄透皮吸收的影响研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1483-1485.
- [49] 张 伟, 唐 明, 于 爽, 等. 川芎超微细粉和普通细粉在通窍活血巴布剂中透皮释药的对比研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(10): 854-856.
- [50] 王 剑, 李 伟, 田景振, 等. 填充剂对凝胶贴膏基质流变学特性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 24-27.
- [51] 顾圣莹, 张 玮, 张丽娟, 等. 巴布剂的黏性评价研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(12): 1441-1444.
- [52] 吴 伟, 孙宝生. 中药巴布剂中高分子化合物热力学性能作用剖析 [J]. 中草药, 2009, 40(36): 75-76.
- [53] 邓亚利, 周莉玲. 双藤巴布剂中青藤碱、雷公藤甲素的体外释放与体外透皮机制研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(23): 2113-2116.
- [54] 吴笑如, 贺 成, 王乃婕, 等. 伤湿止痛巴布剂体外透皮吸收实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 913-915.
- [55] 孙 媛, 刘 波, 汤秀梅. 肿痛巴布剂渗滤液体外透过实验研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(7): 54-56.
- [56] 丰 伟, 李灿楷, 方亦齐, 等. 马钱子巴布剂对皮肤刺激性和过敏性实验研究 [J]. 中南药学, 2017, 15(5): 611-614.
- [57] 王京霞, 陈 琳, 高瑞兰. 小儿止泻巴布剂体外抑菌及皮肤刺激性试验 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(4): 324-326.
- [58] 王逸飞, 章烨雯, 王景雁, 等. 基于近红外化学成像技术的市售凝胶贴膏空间分布均匀性评价方法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1830-1832.
- [59] 谢友良, 童玉林, 赵学军, 等. 辐射灭菌对西洋参巴布剂质量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 98-102.
- [60] 刘科攀, 王文娣, 王丽峰, 等. 以微透析技术研究淫羊藿苷巴布剂的大鼠经皮动力学 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1044-1048.