

解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价

管咏梅¹, 宋昕祁¹, 刘佳¹, 龚丽霞^{1,2}, 胡育森¹, 陈丽华^{1*}, 臧振中¹

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西省儿童医院 药剂科, 江西 南昌 330006

摘要: **目的** 优选解郁安神凝胶贴膏剂(JAGP)处方并对其进行质量评价。**方法** 以黏力和感官评分为评价指标, 采用正交试验设计法优化处方, 对JAGP中的甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚含量进行测定, 并采用改良的Franz扩散池法对其体外透皮性能进行评价。**结果** 筛选出的空白凝胶贴膏剂最优处方为3% NP700、36%甘油、4% PVP K30及0.08%甘羟铝; 所制备的凝胶贴膏含膏量为217.4 mg/cm², 凝胶贴膏剂中总指标有效成分为5.77 mg/贴; 经皮给药24 h, 甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚和 α -细辛醚单位时间累积渗透量分别为(81.798 6 $\pm$ 14.872 6)、(72.110 2 $\pm$ 17.776 1)、(146.390 6 $\pm$ 33.794 1)、(5.522 6 $\pm$ 1.279 6) μ g/cm², 甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚体外扩散均符合零级方程。**结论** 制得的JAGP符合相关质量要求, 具有良好的稳定性和释药性。

关键词: 解郁安神凝胶贴膏剂; 正交试验; 处方优选; 质量评价; 体外经皮渗透; 黏力; 甲基丁香酚; 榄香素; β -细辛醚; α -细辛醚; 稳定性; 释药性

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)23-5731-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.013

Optimization of prescription and quality evaluation of Jieyu Anshen Gel Plaster

GUAN Yong-mei¹, SONG Xin-qi¹, LIU Jia¹, GONG Li-xia^{1,2}, HU Yu-sen¹, CHEN Li-hua¹, ZANG Zhen-zhong¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Pharmacy Department, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of Jieyu Anshen Gel Plaster (JAGP) and evaluate its quality. **Methods** With the bonding strength and sensory evaluation scores as indicators, the formulation of JAGP was optimized by using orthogonal experiment design method. Then the content of methyl eugenol, elemicin, β -asarone and α -asarone in JAGP were determined by GC-MS and the *in vitro* transdermal properties were studied by modified Franz diffusion cells. **Results** The optimized blank matrix formulation was as following: NP700 of 3%, glycerol of 36%, PVP K30 of 4% and aluminium glycinate of 0.08%. The containing ointment of prepared gel plaster was 217.4 mg/cm² and the effective component of the total index in gel paste was 5.77 mg/paste. Then the accumulated transdermal permeation of methyl eugenol, elemicin, β -asarone and α -asarone was (81.798 6 $\pm$ 14.872 6), (72.110 2 $\pm$ 17.776 1), (146.390 6 $\pm$ 33.794 1), (5.522 6 $\pm$ 1.279 6) μ g/cm², respectively within 24 h, which were all consistent with the zero-order equation. **Conclusion** The preparation of JAGP with good stability and drug-releasing properties conformed to the relevant quality requirement. And this study provides certain basis for the development of production.

Key words: Jieyu Anshen Gel Plaster; orthogonal experiment design; prescription optimization; quality evaluation; external percutaneous penetration; bonding strength; methyl eugenol; elemicin; β -asarone; α -asarone; stability; drug-releasing properties

中药凝胶贴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^[1-2], 中药凝胶贴膏作为经皮给药系统的重要组成

部分^[3], 具有无胃肠刺激性, 无肝脏首关效应, 可控制药物进入体内的速率, 避免其他给药方式引起的血药浓度“峰谷”现象, 降低不良反应, 使用方

收稿日期: 2019-07-05

基金项目: 江西省教育厅科学研究基金资助项目 (GJJ170705)

作者简介: 管咏梅, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型、新技术研究。Tel: (0791)87118614 E-mail: guanym2008@163.com

*通信作者 陈丽华, 教授, 博士生导师, 从事中药新技术与新剂型研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: chllly98@163.com

便等优点^[4]，此外，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，越来越受到相关领域科研工作者的重视^[5-6]。解郁安神方来自临床经验方，由酸枣仁、远志、石菖蒲、五味子、郁金、香附等组成，具有疏肝解郁、镇静安神的作用^[7]。方中含有大量挥发油类成分，在中成药数据库中含挥发油最多的外用制剂即是外用液体制剂和贴膏剂^[8]，其中以 β -环糊精包合^[9]、微乳^[10]、胶束^[11]这 3 种形式增加挥发油稳定性的居多。因此，本课题组根据前期研究，选择将挥发油以微乳的形式加入至凝胶贴膏剂中，以黏力和感官评分为评价指标，通过正交试验设计法筛选出凝胶贴膏剂的最优处方工艺，并对解郁安神凝胶贴膏剂 (Jieyu Anshen Gel Plaster, JAGP) 进行质量评价。

1 材料

BS124S 电子分析天平，北京 Sartorius 仪器有限公司；SH250S 型恒温恒湿培养箱，重庆四达实验仪器有限公司；CZY-G 初黏性测试仪，济南兰光机电技术有限公司；EPED-ESL-10TH 实验室级超纯水器，南京易普易达科技发展有限公司；Sigma3-18K 高速冷冻离心机，德国 Sigma 公司；TT-6D Franz 扩散池，天津正通科技有限公司；ZNCL-BS 智能磁力搅拌器，西安安泰仪器科技有限公司；安捷伦 7890A GC、安捷伦 5975C 质谱，美国 Agilent 公司。

酸枣仁 (批号 171011)、远志 (批号 171017)、石菖蒲 (批号 170725)、五味子 (批号 171127)、郁金 (批号 170918)、香附 (批号 170115)，江西江中中药饮片有限公司；对照品 α -细辛醚 (批号 100298-201203，质量分数 99.98%)、 β -细辛醚 (批号 112018-201601，质量分数 96.8%)、甲基丁香酚 (批号 111642-200301，质量分数 99.98%)，中国食品药品检定研究院；对照品榄香素，批号 SY018605，质量分数 $\geq 97\%$ ，上海韶远试剂有限公司；正十二烷，批号 X96996，山东西亚化学工业有限公司；聚丙烯酸钠 700 (NP-700)，由国际特品 ISP 上海分公司提供；甘羟铝，陕西太白山制药有限责任公司；甘油，西陇化工股份有限公司；DL-酒石酸，成都华邑药用辅料制造有限责任公司；聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP K30)，上海凌峰化学试剂有限公司；乙二胺四乙酸二钠 (EDTA-2Na)，国药集团化学试剂有限公司；聚山梨酯 80，天津市大茂化学试剂厂；无水

乙醇，西陇化工股份有限公司；氢化蓖麻油 0040-聚乙二醇-40，德国 BASF 公司；单辛酸甘油酯，北京清源食品添加剂有限公司；纯水，EPED-ESL-10TH 实验室级超纯水器。

SPF 级昆明小鼠，体质量 18~22 g，雄性，实验动物购于江西中医药大学动物中心，许可证号 SCXK (赣) 2018-0003。

2 方法与结果

2.1 凝胶贴膏剂的制备^[12]

按处方比例称取甘羟铝、EDTA-2Na，加入甘油中，搅拌混匀后加入 NP-700，作为 A 相；将处方量的 PVP K30 用 20 倍量水溶胀，作为 B 相；取处方量的酒石酸用剩余的水使其溶解，作为 C 相；接着将 B 相和 C 相混匀，然后将混合相分批次添加至 A 相中，搅拌充分，将制备好的空白凝胶贴膏剂均匀涂在无纺布上，干燥，即得凝胶贴膏剂。

2.2 评价指标

2.2.1 黏力测试 参照《中国药典》2015 年版通则 0952 第一法^[13]，取供试品 3 片，分别将黏性面向上固定在倾斜板上 2 条刻度线之间，供试品应平整地贴合在板上，下端应位于倾斜板的水平下线位置。将各品种项下规定的钢球自斜面顶端自由落下。检测结果中以测得的最大钢球号为满分 4 分，其余与之相比 (测得钢球号/最大钢球号) $\times 4$ 计算得分。

2.2.2 感官评分 对凝胶贴膏剂的外观、涂展性、皮肤残留、渗布程度 4 个方面进行评价^[14-15]，具体各项评分按照等级依次计 1、0.5、0 分，见表 1。

2.3 处方优化

2.3.1 正交试验设计 在单因素实验结果的基础上，选择影响凝胶贴膏剂性能较大的 4 个因素，确定其范围，即 NP-700 (A, 1%~3%)、甘油 (B, 30%~42%)、PVP K30 (C, 2%~4%)、甘羟铝 (D, 0.08%~0.20%)，然后固定酒石酸的含量，选用 $L_9(3^4)$ 正交设计表安排试验，并对试验结果进行方差分析，结果见表 2、3。

2.3.2 因素主次分析 由表 2 可知，因素 A 的极值最大，其次为 C>D>B。由表 3 可知，A、C 因素可显著影响凝胶贴膏剂的质量，而 B、D 因素对凝胶贴膏剂的影响较小。正交试验结果显示，基质处方在 $A_2B_2C_3D_1$ 条件下，制备出的凝胶贴膏剂综合得分显著高于其他条件下制备的贴膏剂，而因素 B 中 K_1 的值最大，因此，本试验筛选出 2 组最佳凝胶贴膏剂处方为 $A_2B_1C_3D_1$ 和 $A_2B_2C_3D_1$ 。

表 1 感官指标及评分

Table 1 Sensory index and score

感官指标	等级及评分
外观	等级 1: 以基质均匀, 表面光滑, 气泡形状小、数量少者为 1 分; 等级 2: 以有杂斑, 表面有细凹洞, 气泡形状较大、数量较多者为 0.5 分; 等级 3: 以色泽不均匀, 表面有大凹洞, 气泡大、数量多者为 0 分。
涂展性	等级 1: 以非常容易涂布者为 1 分; 等级 2: 以较容易涂布者、能涂布者为 0.5 分; 等级 3: 不易涂布者、不能涂布者为 0 分。
皮肤残留	等级 1: 以贴膏从皮肤上移除, 皮肤表面清洁, 无膏体残留者为 1 分; 等级 2: 以贴膏从皮肤上移除, 皮肤表面有轻微的膏体残留者为 0.5 分; 等级 3: 以贴膏从皮肤上移除, 皮肤表面有较严重的膏体残留者为 0 分。
渗布程度	等级 1: 以肉眼观察不渗布者为 1 分; 等级 2: 以肉眼观察有轻微渗布者为 0.5 分; 等级 3: 以肉眼观察有严重渗布者为 0 分。

表 2 L₉(3⁴) 正交设计试验方案及结果 (n = 3)

Table 2 Scheme and results of orthogonal experiment (n = 3)

试验号	A/%	B/%	C/%	D/%	综合得分
1	1 (1)	30 (1)	2 (1)	0.08 (1)	5.2
2	1 (1)	36 (2)	3 (2)	0.14 (2)	5.8
3	1 (1)	42 (3)	4 (3)	0.20 (3)	5.5
4	3 (2)	30 (1)	3 (2)	0.20 (3)	6.8
5	3 (2)	36 (2)	4 (3)	0.08 (1)	7.5
6	3 (2)	42 (3)	2 (1)	0.14 (2)	6.3
7	5 (3)	30 (1)	4 (3)	0.14 (2)	6.8
8	5 (3)	36 (2)	2 (1)	0.20 (3)	5.0
9	5 (3)	42 (3)	3 (2)	0.08 (1)	6.3
K ₁	5.500	6.267	5.500	6.333	
K ₂	6.867	6.100	6.300	6.300	
K ₃	6.033	6.033	6.600	5.767	
R	1.367	0.234	1.100	0.566	

2.3.3 验证试验 按照本实验筛选出的 2 组最佳处方, 每组处方平行制备 3 份, 然后对其黏力和感官指标进行综合评价。结果显示在 A₂B₁C₃D₁ 处方工艺条件下制备的凝胶贴膏综合得分为 6 分, 而在 A₂B₂C₃D₁ 处方工艺条件下制备的凝胶贴膏综合得分为 7.2 分, 表明在 A₂B₂C₃D₁ 处方工艺条件下制备

表 3 方差分析表

Table 3 Variance analysis table

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	2.847	2	32.724	P<0.05
B	0.087	2	1.000	
C	1.940	2	22.299	P<0.05
D	0.607	2	6.977	
误差	0.090	2		
F _{0.05} (2, 2)=19.000 F _{0.01} (2, 2)=99.000				

的空白凝胶贴膏剂质量最高, 因此本实验筛选出的最佳处方工艺为 A₂B₂C₃D₁, 即 3% 的 NP700、36% 的甘油、4% 的 PVP K30 及 0.08% 的甘羟铝。

2.4 基质载药量的研究

载药量会直接影响凝胶贴膏剂的性能, 因此需考察基质的载药量来控制制剂的质量。凝胶贴膏剂作为一种半固体制剂, 其黏弹性常用来评价内部基质性能改变的重要流变学参数。本实验采用流变仪测定不同载药量 (5%、10%、15%、20%、25% 的药液) 基质的黏弹性参数, 从而确定基质的最大载药量。结果见图 1, 由图可知, 与空白基质相比, 随着药材提取液的增加, 凝胶贴膏剂的弹性模量 (G') 和黏性模量 (G'') 均有所降低, 说明药材提取液的加入会降低基质的黏弹性。当载药量从 5% 增加到 20% 时, G' 和 G'' 下降不明显, 而增加到 25% 时, 凝胶贴膏剂的 G' 和 G'' 显著下降, 对凝胶贴膏剂的黏弹性有较大影响, 因此确定基质最大载药量为 20% 的药材提取液。

2.5 JAGP 的制备

按处方量称取氢化蓖麻油 0040-聚乙二醇-40 (CO-0040-PEG-40)、聚山梨酯 80、无水乙醇、单辛酸甘油酯、双蒸水, 再加入混合挥发油, 在室温条件下磁力搅拌 30 min, 制成微乳, 得到 A 相; 按筛选出的最优空白处方称取甘油、甘羟铝, 少量 EDTA-2Na, 搅拌均匀, 再将 NP-700 边搅拌边加入, 得到 B 相; 按比例称取处方量的 PVP K30 与酒石酸, 将其加入 A 相搅拌均匀, 混匀后, 加入浓缩后的 20% 药物提取液, 搅拌均匀, 得到 C 相; 将 B、C 两相置于 40 °C 水浴加热 3 min, C 相分次倒入 B 相, 搅拌均匀直至膏体形成, 将所形成的凝胶贴膏剂膏体涂布在医用无纺布上, 40 °C 环境下干燥 4 h, 包装成型即可。

2.6 JAGP 主要成分含量测定

2.6.1 标准溶液的配制

(1) 混合对照品溶液的配制: 精密称定对照品

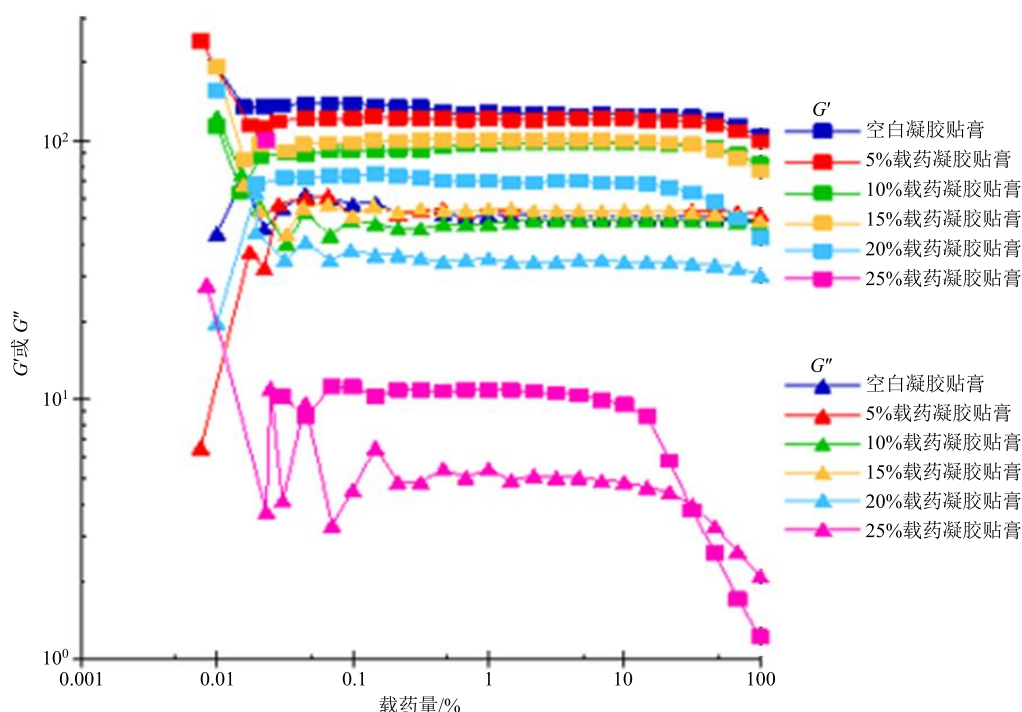


图 1 不同载药量凝胶贴膏剂的黏弹性参数变化图

Fig. 1 Change diagram of viscoelastic parameters of gel plaster with different drug loadings

甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚和 α -细辛醚适量，分别用甲醇稀释配成含 0.614、0.618、0.518、0.142 mg/mL 的甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚和 α -细辛醚储备液。分别用移液管取 5、0.5、0.4、0.25 mL 的甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚和 α -细辛醚储备液置于同一 50 mL 量瓶中，甲醇定容，即得混合对照品溶液。

(2) 内标溶液的配制：精密称取正十二烷对照品适量，置于 50 mL 量瓶中，加甲醇溶液定容至刻度，制成质量浓度为 529.4 μ g/mL，即得内标溶液。

(3) 混合对照品加内标溶液：将混合对照品溶液配制系列质量浓度后，分别加入 0.5 mL 正十二烷内标溶液，定容于 10 mL 量瓶，正十二烷内标质量浓度均为 26.47 μ g/mL，即得。

2.6.2 样品溶液的配制 取 3 片凝胶贴膏去除覆膜，分别用剪刀将膏体剪碎，置于具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 25 mL，称定质量。超声处理 30 min，放冷，再称定质量，用甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，精密量取滤液 10 mL 置于 25 mL 量瓶中，加甲醇定容，摇匀，再经过微孔滤膜滤过，进样测定。

2.6.3 GC-MS 条件

(1) GC-MS 系统：色谱柱为 HP-5MS (30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 μ m) 毛细管色谱柱，进样口温度

250 $^{\circ}$ C，传输线温度 280 $^{\circ}$ C，进样方式为分流进样，分流比 10:1，体积流量 1 mL/min，载气为氦（体积分数 99.99%），进样量 1 μ L；程序升温，初始温度为 40 $^{\circ}$ C，保持 2 min，以 10 $^{\circ}$ C/min 升至 140 $^{\circ}$ C，保持 2 min，再以 5 $^{\circ}$ C/min 升至 230 $^{\circ}$ C，保持 2 min，最后以 20 $^{\circ}$ C/min 升至 280 $^{\circ}$ C，保持 1 min。

(2) 质谱条件：先以全扫描模式确定分析物的质量数以及碎片离子，EI 离子源，能量 70 eV，离子源温度 230 $^{\circ}$ C，四极杆温度 150 $^{\circ}$ C，溶剂延时 3.5 min，扫描范围 m/z 35~650，扫描时间：3 scan/s。然后采用选择性离子检测模式（SIM）对对照品及样品进行定量分析。质量数检测如下：正十二烷（11.373 min, m/z 170）；甲基丁香酚（15.109 min, m/z 179）；榄香素（19.265 min, m/z 208）； β -细辛醚（20.907 min, m/z 208）； α -细辛醚（22.713 min, m/z 208）。

4 种混合对照品加内标溶液、供试品加内标溶液的 GC-MS 图见图 2。

2.6.4 方法学考察

(1) 线性关系考察：将混合对照品储备液稀释至系列质量浓度的溶液，分别加入 0.5 mL 的正十二烷内标溶液，按已建立的 GC-MS 条件进样，记录峰面积。以对照品质量浓度/内标物质量浓度为横坐标 (X)，对照品峰面积/内标物峰面积为纵坐标 (Y)，

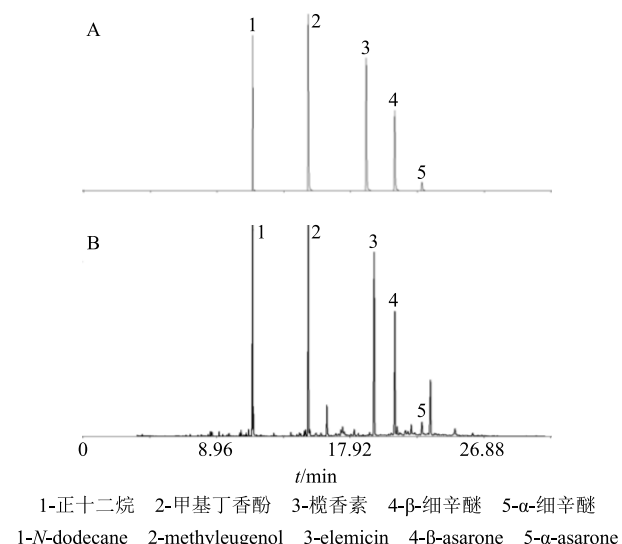


图 2 4 种混合对照品和内标溶液 (A)、混合挥发油供试品溶液 (B) 的 GC-MS 图

Fig. 2 GC-MS of four mixed reference substances, internal standard fluid (A), and mixed volatile oil fluid (B)

计算回归方程, 得线性回归方程分别为甲基丁香酚 $Y=1.243\ 2\ X-0.024\ 3$, $r=0.999\ 8$; 榄香素 $Y=9.134\ 0\ X-0.036\ 9$, $r=0.999\ 8$; β-细辛醚 $Y=8.881\ 4\ X-0.021\ 1$, $r=0.999\ 9$; α-细辛醚 $Y=7.476\ 8\ X-0.003\ 4$, $r=0.999\ 6$; 线性范围分别为 3.070~55.26、0.309~5.562、0.207~3.730、0.036~0.568 μg/mL。

(2) 精密度试验: 取最低浓度混合对照品溶液加内标溶液连续进样 6 次, 记录峰面积, 求得对照品峰面积与内标物峰面积的比值, 计算 RSD 值, 结果显示甲基丁香酚、榄香素、β-细辛醚、α-细辛醚的 RSD 分别为 1.61%、1.53%、1.53%、2.20%, 表明仪器的精密度良好。

(3) 稳定性试验: 称取 0.6 g 混合挥发油置于 100 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度后吸取 0.1 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加入 0.5 mL 正十二烷内标溶液后, 稀释至刻度制备混合挥发油溶液, 于制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样, 记录峰面积, 求得对照品峰面积与内标物峰面积的比值, 计算 RSD 值, 结果显示甲基丁香酚、榄香素、β-细辛醚、α-细辛醚的 RSD 分别 2.59%、2.77%、2.88%、4.27%, 表明混合挥发油在 24 h 内稳定性较好。

2.6.5 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚、榄香素、β-细辛醚、α-细辛醚的含量测定 按 GC-MS 条件进样分析, 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚、榄香素、β-细辛醚、α-细辛醚的含量测定。结果显示, 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚的含量约为 0.856 mg/贴、榄香素的含量约

为 1.222 mg/贴、β-细辛醚的含量约为 3.557 mg/贴、α-细辛醚的含量约为 0.139 mg/贴, 总含量约为 5.77 mg/贴, RSD 值为 0.70%。

2.7 JAGP 体外经皮渗透性评价研究^[12]

2.7.1 离体小鼠腹部皮肤的准备 将小鼠腹部毛小心剪去, 处死后剪下腹部皮肤, 小心剥离脂肪及皮下组织, 生理盐水清洗皮肤至澄清, 用锡箔纸包好置于 -20 °C 冰箱中冷冻保存, 备用。

2.7.2 专属性 取空白接收液、混合对照品和样品接收液按已建立的 GC-MS 条件进样。结果见图 3, 表明空白接收液对测定无干扰。

2.7.3 方法学考察

(1) 线性关系考察: 将混合对照品储备液稀释至系列浓度的溶液, 分别加入 0.5 mL 的正十二烷内标溶液, 甲醇定容至刻度, 按已建立的 GC-MS 条件进样, 记录峰面积。以对照品质量浓度/内标物质量浓度为横坐标 (X), 对照品峰面积/内标物峰面积为纵坐标 (Y), 计算回归方程, 得 4 种成分的线性回归方程分别为甲基丁香酚 $Y=1.129\ 0\ X-0.055\ 6$, $r=0.999\ 6$; 榄香素 $Y=7.788\ 0\ X+0.064\ 9$, $r=0.999\ 6$; β-细辛醚 $Y=8.885\ 6\ X-0.010\ 2$, $r=0.999\ 6$; α-细辛醚 $Y=8.274\ 5\ X+0.005\ 7$, $r=0.999\ 6$; 其线性范围分别为 0.908 8~45.44、0.175 4~8.768 0、0.184 3~9.216 0、0.018 8~0.939 2 μg/mL。

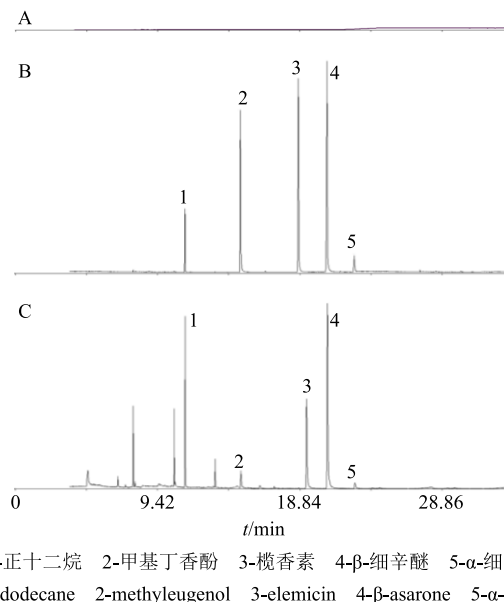


图 3 空白接收液 (A)、混合对照品加内标溶液 (B)、凝胶贴膏剂接收液 (C) 的 GC-MS 图

Fig. 3 GC-MS chromatogram of blank receptor fluid (A), four mixed reference substances, internal standard fluid (B), and gel plaster receptor fluid (C)

(2) 精密度考察: 取最低质量浓度混合对照品溶液加内标溶液连续进样 6 次, 记录峰面积, 求得对照品峰面积与内标物峰面积的比值, 计算 RSD 值, 结果显示甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的 RSD 分别为 1.51%、1.86%、2.06%、2.46%, 表明仪器的精密度良好。

(3) 稳定性考察: 取同一接收液加内标于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样, 记录峰面积, 求得对照品峰面积与内标物峰面积的比值, 计算 RSD 值, 结果显示甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的 RSD 分别 2.76%、2.81%、3.08%、4.23%, 表明, 样品在 24 h 内稳定性较好。

2.7.4 凝胶贴膏剂体外透皮试验 取出低温贮藏的离体皮肤, 自然解冻, 生理盐水反复冲洗, 剪成适当大小, 平铺固定于改良后的 Franz 扩散池的扩散界面上, 真皮层面向接收池。注入超声后的 30%乙醇接收液到接收池中, 循环水浴 (37.0 ± 0.2) $^{\circ}\text{C}$, 于 150 r/min 恒速搅拌, 且排尽接收液中气泡。预平衡 30 min 后, 取等量均匀的凝胶贴膏剂涂抹于供给面积上, 每个平行 5 份。分别于 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 1 mL, 每次补充同温度同体积的空白接收液并排除接收池中气泡。吸取的接收液用高速冷冻离心机 (10 000 r/min, 4 $^{\circ}\text{C}$) 离心 20 min, 取上清液 200 μL 加 100 μL 正十二烷内标溶液, 涡旋 5 min 混匀, 按已建立的 GC-MS 条件, GC-MS 法测定接收液中甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的含量。

2.7.5 单位面积累积透过量 (Q_n) 的测定 按公式计算 Q_n 。

$$Q_n = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} V_i C_i) / A$$

Q_n 为第 n 个时间点的单位面积累积透过量, A 表示有效透皮面积, C_n 表示第 n 个点测得的药物质量浓度, V 为接收池体积, V_i 为每次取样体积

对接收液中甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚各时间点 Q_n 进行处理。以 Q_n 对时间 t 做 Q_n - t 图, 结果见图 4, 并对曲线中的直线部分进行线性回归, 求出的直线斜率即为稳态透皮速率 (J_s)。结果表明甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的 24 h 的 Q_n (Q_{24}) 分别为 (81.7986 ± 14.8726)、(72.1102 ± 17.7761)、(146.3906 ± 33.7941)、(5.5226 ± 1.2796) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。 J_s 分别为 4.864 5、3.820 5、7.604 8、0.354 5 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

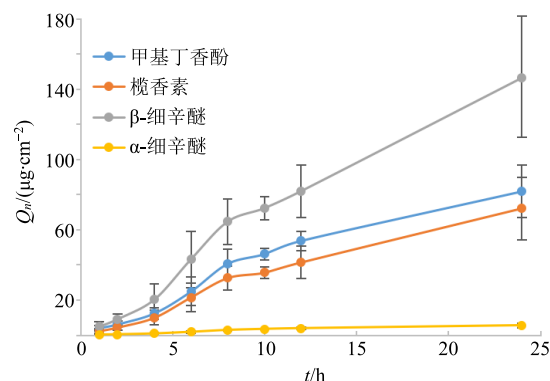


图 4 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的 Q_n ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 4 Q_n of methyleugenol, elemicin, β -asarone, and α -asarone in gel plaster ($\bar{x} \pm s, n=5$)

将数据进行模型拟合, 包括零级动力学方程、一级动力学方程、Higuchi 方程和 Hixson-Crowell 方程, 结果见表 4, 渗透动力学参数见表 5。根据其 r 值确定甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚体外扩散均符合零级方程。

3 讨论

随着生活节奏的不断加快, 失眠症的发病率呈逐年上升的趋势, 国内失眠症的患病率为 30%~50%^[16]。专家预测到 2020 年全球大约有 7 亿多失眠者^[17]。失眠症给病人的生活和工作带来不同程度的影响, 也是冠心病、糖尿病等的独立危险因素, 迫切需要相应的治疗措施^[18]。目前, 失眠症的治疗药物 γ -氨基丁酸 A 复合体激动药、褪黑素受体激动药、抗抑郁药、非经典抗精神病药、抗组胺药等^[19], 虽然疗效肯定, 但长期服用会产生毒副作用、依赖性、耐药性, 停药后又出现反跳性失眠, 不能作为长期临床用药。因此, 从传统中药中筛选毒副作用小的镇静催眠药物, 已成为开发镇静催眠药物的主要途径。

传统中药安神类药物主要以口服为主, 外用制剂较少, 而挥发油可以较好地通过皮肤系统和呼吸系统进入人体发挥作用, 易于透皮吸收, 适用于透皮给药。凝胶贴膏剂系指中药原料药与适宜的亲水性基质混匀后制成膏状物, 涂布于背衬材料上制成的贴膏剂, 具有载药量大、刺激小及药物透皮吸收好等显著优点^[20-21]。因此, 本实验选择将挥发油以微乳的形式加入凝胶贴膏剂中, 能很大程度地增加处方药物的溶解度, 而且微乳中的油性基团与角质层的脂质部分相容性好, 从而可以使药物的流动性增加, 范围更广, 而微乳中水性基团可以深入角质

表 4 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的体外透皮量-时间模型拟合方程

Table 4 Model fitting equation of time-*in vitro* transdermal permeation of methyleugenol, elemicin, β -asarone, and α -asarone in gel plaster

成分	模型	模型拟合方程	<i>r</i>
甲基丁香酚	零级模型	$Q=4.864\ 5\ t-2.928\ 4$	0.990\ 0
	一级模型	$\lg Q=0.103\ 8\ t+0.637\ 1$	0.965\ 1
	Higuchi 方程	$Q=21.576\ 0\ t^{1/2}-23.345\ 0$	0.973\ 6
	Hixson-Crowell 方程	$Q^{1/3}=0.208\ 1\ t+1.509\ 0$	0.981\ 3
榄香素	零级模型	$Q=3.820\ 5\ t-2.318\ 9$	0.988\ 6
	一级模型	$\lg Q=0.111\ 9\ t+0.461\ 6$	0.946\ 2
	Higuchi 方程	$Q=17.084\ 0\ t^{1/2}-18.676\ 0$	0.980\ 2
	Hixson-Crowell 方程	$Q^{1/3}=0.200\ 0\ t+1.323\ 9$	0.970\ 3
β -细辛醚	零级模型	$Q=7.604\ 8\ t-4.333\ 1$	0.988\ 7
	一级模型	$\lg Q=0.110\ 7\ t+0.774\ 6$	0.946\ 5
	Higuchi 方程	$Q=34.020\ 0\ t^{1/2}-36.939\ 0$	0.980\ 8
	Hixson-Crowell 方程	$Q^{1/3}=0.250\ 0\ t+1.686\ 8$	0.970\ 2
α -细辛醚	零级模型	$Q=0.354\ 5\ t-0.208\ 6$	0.990\ 9
	一级模型	$\lg Q=0.102\ 8\ t-0.490\ 1$	0.967\ 0
	Higuchi 方程	$Q=1.571\ 7\ t^{1/2}-1.694\ 6$	0.973\ 9
	Hixson-Crowell 方程	$Q^{1/3}=0.086\ 4\ t+0.635\ 4$	0.982\ 4

表 5 凝胶贴膏剂中甲基丁香酚、榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚的渗透动力学参数

Table 5 Osmotic kinetic parameters of methyleugenol, elemicin, β -asarone, and α -asarone in gel plaster

成分	Q - t 方程	<i>r</i>	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h})$
甲基丁香酚	$Q=4.864\ 5\ t-2.928\ 4$	0.990\ 0	$81.798\ 6\pm 14.872\ 6$	4.864\ 5
榄香素	$Q=3.820\ 5\ t-2.318\ 9$	0.988\ 6	$72.110\ 2\pm 17.776\ 1$	3.820\ 5
β -细辛醚	$Q=7.604\ 8\ t-4.333\ 1$	0.988\ 7	$146.390\ 6\pm 33.794\ 1$	7.604\ 8
α -细辛醚	$Q=0.354\ 5\ t-0.208\ 6$	0.990\ 9	$5.522\ 6\pm 1.279\ 6$	0.354\ 5

层内部,使其结构水化破裂,增强释药性能,提高生物利用度^[22]。本研究对 JAGP 进行制剂学研究,以凝胶贴膏剂的黏力和感官评价为指标,用正交设计优化巴布剂处方,按优选配比制得的巴布剂易涂布,膏面光洁,成色均匀,涂展性好,无漏膏现象,剥离后保护膜上无残留,所制备的 JAGP 符合相关质量要求,体外透皮研究结果表明,凝胶贴膏剂中 4 种有效成分体外扩散均符合零级方程,能匀速地释放药物,保证药物的缓释性能,维持药物在体内的血药浓度,可以更好地针对失眠类疾病的治疗。

参考文献

[1] 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.
[2] 张莹莹,刘 伟,周文杰,等. 少腹逐瘀凝胶贴膏剂基

质处方优化及体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4284-4292.

[3] 韩 霜,冯松浩,马旭伟,等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
[4] 张永强,吴 清,杜守颖,等. 止痛贴膏剂的制备工艺研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(8): 550-553.
[5] 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.
[6] 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.
[7] 宋 伟,唐生安,曹冰雁,等. 酸枣仁黄酮部位不同配伍的解郁安神作用及谱-效相关性分析 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1123-1131.
[8] 王赛君,伍振锋,杨 明,等. 挥发油在中成药数据库中的应用特点与现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2014,

- 39(17): 3379-3383.
- [9] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-熵权法优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.
- [10] 李绍林, 段 启, 赵珍东, 等. 石菖蒲挥发油微乳鼻喷剂的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1935-1941.
- [11] 李伟泽, 赵 宁, 师湘月, 等. 胶束增溶技术在含挥发油中药巴布剂试生产中的应用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2677-2682.
- [12] 曾照亿, 刘 佳, 肖 芳, 等. 挥发油 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 20-25.
- [13] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [14] 刘方艺. 经络贴巴布剂的制备工艺与体外经皮渗透研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [15] 冯彩云. 暖脐巴布剂的药学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [16] Neil S. The physiology of sleep and the impact of ageing [J]. *Europ Urol*, 2005, 3(6): 17-23.
- [17] Daniel J. *Sleep Disorders and Psychiatry (Review of Psychiatry)* [M]. Washington DC: American Dsychiatric Association, 2005.
- [18] Ayas N T, white D P, AL-Delaimy W K, *et al.* Aprospective study of self-roported sleep duration and incident diabetes in women [J]. *Diabets Care*, 2003, 26(2): 380-384.
- [19] 瞿 萍, 陈贵海. 失眠的药物治疗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(2): 50-54.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 章烨雯, 王 琼, 于竞新, 等. 止痛微乳凝胶膏的制备及体外评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 253-259.