

不同祖师麻提取物对后交联凝胶贴膏基质的性能影响

万玲娟, 付文芮, 曾庆祥, 魏舒畅*, 冯晓莉, 刘晓霞, 侯昕阳

甘肃中医药大学 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要:目的 以祖师麻 *Daphnes Giraldii Cortex* 不同体积分数乙醇渗漉流浸膏为药物模型, 研究其对后交联凝胶基质黏弹性及释药性的影响。方法 结合黏附力测试、流变学指标、体外释放度试验及相关性分析, 考察不同祖师麻提取物出膏率、软化点及 pH 值对后交联凝胶基质成型过程中关键流变学参数及贴膏释药性的影响。结果 当乙醇体积分数在 75%~95% 时, 祖师麻提取物出膏率及 pH 值随乙醇体积分数的升高而显著降低, 软化点则相反。出膏率主要通过影响基质的复合模量 (G^*) 及屈服应力 (τ) 值来影响贴膏内聚力及抗剪切能力, 软化点和 pH 值主要通过影响基质 G^* 、 τ 、弹性模量 (G')、 G 值来影响贴膏的结构稳定性、抗剪切性、初黏力及剥离强度。体外释药结果显示, 祖师麻甲素 10 h 内的累积释药率随提取物醇提体积分数的升高而增大, 但提取物 3 个理化性质对释药率的影响并不显著。结论 不同祖师麻提取物对后交联基质的性能影响总体差异不大, 通过检测基质相关的流变学指标可以有目的地对基质配方进行相应调整, 从而进一步提高贴膏的成型质量和后交联基质的普遍适用性。

关键词: 祖师麻; 后交联凝胶贴膏; 渗漉提取; 黏附力; 黏弹性; 释药性; 相关性; 流变学; 软化点; 祖师麻甲素; 屈服应力; 出膏率; 复合模量; 抗剪切性; 剥离强度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)03-0780-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.03.009

Effects of different *Daphnes Giraldii Cortex* extracts on the properties of post-crosslinking gel plaster matrices

WAN Lingjuan, FU Wenrui, ZENG Qingxiang, WEI Shuchang, FENG Xiaoli, LIU Xiaoxia, HOU Xinyang

Research Center of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology and Engineering of Gansu Province, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective Using ethanol percolation fluid extract with different volume fractions of Zushima (*Daphnes Giraldii Cortex*, DGC) as the drug model to study its effects on viscoelasticity and drug release of post-crosslinked gel matrix. **Methods** Combined with adhesion testing, rheological techniques, in vitro release investigation and correlation analysis, the effects of different DGC extracts in terms of the paste-forming rate, softening point and pH on the key rheological parameters and paster release properties during the molding process of post-crosslinking gel matrix were investigated. **Results** When the ethanol volume fraction was in the range of 75%–95%, the paste-forming rate and pH of DGC extracts decreased significantly with the increase of ethanol volume fraction, while the softening point was the opposite. The paste-forming rate mainly influenced the cohesion and shear resistance of the paster by affecting the matrix complex modulus (G^*) and yield stress (τ) value. The softening point and pH value mainly influenced the structural stability, shear resistance, initial adhesion and peel strength of the paster by affecting the matrix G^* , τ , G' , G value. The *in vitro* release results showed that the cumulative release rate of daphnetin within 10 h increased with the increase of the alcoholic extraction volume fraction of the extract, but there was no significant association between the release rate and the three physicochemical properties of the extract. **Conclusion** The overall difference in the performance of post-crosslinking matrix affected by different extracts of DGC are not significant, and the matrix formulation could be purposefully adjusted accordingly by testing the rheological indexes related to the matrix, thus further improving the molding quality of the paster and the general applicability of the post-crosslinking matrix.

收稿日期: 2023-07-10

基金项目: 甘肃省优秀博士生项目 (22JR5RA578)

作者简介: 万玲娟, 女, 博士研究生, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 18298419389 E-mail: 2207395753@qq.com

*通信作者: 魏舒畅 (1969—), 男, 教授, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 13893467387 E-mail: wshch006@163.com

Key words: *Daphnes Giraldii* Cortex; post-crosslinking gel plaster; percolation extraction; adhesion; viscoelasticity; drug release; correlation; rheology; softening point; daphnetin; yield stress; paste-forming rate; complex modulus; shear resistance; peel strength

在中药贴膏剂的开发过程中, 基质决定着制剂的性能和分类, 因此中药贴膏基质的研究一直是该领域的研究热点。凝胶贴膏在继承了传统黑膏药载药量大优点的同时也克服了橡胶膏的过敏性和刺激性, 由于与皮肤相容性好、可反复揭贴, 该剂型近年来受到了广泛关注^[1-2]。但目前凝胶贴膏基质在生产过程中, 普遍存在着工艺复杂、交联速度及程度难以控制的问题^[3-4]。后交联型凝胶贴膏基质是课题组创建的一种新型基质平台, 该基质由于配方中不含水分, 交联反应发生于贴膏贴于皮肤之后, 可有效解决凝胶贴膏生产时的交联速度问题。在保留凝胶膏剂基质特点的同时, 还具有制剂稳定性好、工艺简单等优点。目前, 祖师麻有黑膏药和橡胶膏 2 种剂型, 但黑膏药含有对人体有害的铅元素^[5], 橡胶膏过敏问题一直无法解决^[6]。课题组前期将后交联型凝胶贴膏基质用于祖师麻凝胶贴膏的开发, 得到的后交联型凝胶贴膏具有良好的黏附性、稳定性和释药性^[7-9]。

由于在后交联型祖师麻凝胶贴膏的开发过程中祖师麻的提取工艺确定, 因此其提取物的理化性质一定、载药量一定。为了进一步提高后交联型凝胶贴膏基质的适用性, 使其能在中药提取物理化性质不同、含药量不同的情况下仍具有很好的适用性, 本实验开展了后交联型凝胶基质的适用性研究。鉴于贴膏用中药一般为乙醇提取, 而乙醇浓度对中药提取物(浸膏或流浸膏)的理化性质及出膏率起决定性作用, 因此, 本实验通过改变乙醇体积分数提取祖师麻药材, 得到一组理化性质不同的提取物, 再以该组提取物为模型药物, 考察后交联型凝胶基质的黏弹性及释药性随药物理化性质及载药量变化而变化的情况, 并找出改善基质性能的方法, 本实验研究结果可为提高后交联凝胶贴膏基质的适用性及为该新型基质用于不同中药的开发提供有价值的参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪, 美国沃特世公司; DHC-6TD 型透皮扩散仪、DSC-800 型自动取样控制器, 美国 LOGAN 公司; LC-XTG-1000 型连续式热熔胶涂布贴合试验机, 上海立岑机械设备有限公司; NH-1D 型实验捏合机, 南通福斯特机械制

造有限公司; MCR302 型高级流变仪, 奥地利安东帕有限公司; YRT-3 型熔点仪, 天津精拓仪器公司; C610M 型智能电子拉力机、CYZ-C 型初粘测定仪, 济南兰光机电技术有限公司; Testo206 型 pH 计, 德国德图公司。

1.2 材料

聚维酮 K90 (PVP K90), 批号 18528456P0, 德国巴斯夫化工集团有限公司; 卡波姆 940, 批号 20190502, 广州康乔汉普药业有限公司, 聚乙二醇 400 (PEG400, 批号 20180601)、丙二醇(批号 20180510), 江西益普生药业有限公司; 无水乙醇, 批号 20220301, 天津大茂化学试剂厂。祖师麻甲素对照品, 批号 110900-200405, 质量分数以 98.8%计, 中国食品药品检定研究院。祖师麻药材购于兰州黄河药材市场, 经甘肃中医药大学药学院魏舒畅教授鉴定为瑞香科瑞香属植物黄瑞香 *Daphne giraldii* Nitsche 的干燥根皮及茎皮。

2 方法与结果

2.1 祖师麻流浸膏的制备

称取祖师麻药材适量, 用 10 倍量不同体积分数乙醇(75%~95%, 间距 5%)渗漉提取, 体积流量 1 mL/min, 将渗漉液浓缩至同一密度(1.08~1.11 g/mL)得到 5 组不同体积分数(75%、80%、85%、90%、95%)乙醇渗漉提取的祖师麻流浸膏(D1~D5)。

2.2 祖师麻贴膏的制备

准确称取处方量的 PVP K90 和卡波姆 940 等以等量递增法混匀, 得固体组分; 取处方量的 PEG 400、丙二醇与 5 组不同祖师麻流浸膏混匀, 得理化性质不同的液体组分, 设定捏合机温度及转速, 将固体与液体组分在捏合机混合均匀后, 经涂布制成含药贴膏(S1~S5, 表 1)。

2.3 祖师麻流浸膏理化性质测定

2.3.1 出膏率测定 准确称取“2.1”项下 5 组流浸膏适量, 每组 3 份, 置已干燥至恒定质量的蒸发皿中, 于 60 °C 真空干燥箱中恒温减压干燥 24 h, 移至干燥器中, 冷却 30 min 后迅速精密称定质量, 计算出膏率。

2.3.2 软化点测定 取“2.3.1”项各干燥品适量, 研成细粉后加入少量到毛细管中, 设定预置温度为 60 °C, 升温速率 3.0 °C/min, 观察变化并记录开始收缩软化的温度, 即为软化点。

表 1 5 组贴膏中祖师麻的乙醇渗漉提取体积分数

Table 1 Extraction volume fraction by ethanol percolation of DGC in five groups of plaster

含药贴膏	乙醇渗漉提取 体积分数/%	含药贴膏	乙醇渗漉提取 体积分数/%
S1	75	S4	90
S2	80	S5	95
S3	85		

2.3.3 pH 值测定 准确称取各流浸膏适量,用纯水稀释至一定体积后用 pH 计测定其 pH 值。

2.3.4 测定结果 理化性质测定结果如表 2 所示,流浸膏出膏率及 pH 值随乙醇渗漉体积分数的升高而降低,软化点则随之升高。乙醇体积分数较低时,提取出的水溶性杂质较多,导致出膏率高;软化点是中药制剂原料的固有属性,用来表征物料的固-液转变临界温度,软化点会影响药物与基质的混合均匀程度,从而影响制剂质量,中药提取物软化点过低时会导致制剂难以成型^[10];适宜的 pH 值在一定程度上也可以改善制剂的稳定性。

表 2 祖师麻流浸膏理化性质测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Determination of physicochemical properties of DGC liquid extract ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	出膏率/%	软化点/℃	pH 值
D1	26.15±0.89	69.60±1.08	5.45±0.11
D2	24.70±2.20	80.00±2.38	5.21±0.11
D3	22.87±1.17	96.40±0.92	4.78±0.53
D4	19.14±0.99	110.70±1.76	4.46±0.13
D5	11.13±0.84	126.40±2.22	4.09±0.51

2.4 贴膏黏附力测试^[11]

按照《中国药典》2020 年版四部通则,在测试前先将样品除去保护层,在 $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 5)\%$ 的恒温恒湿箱中放置 2 h。

2.4.1 初黏力测试 采用滚球斜坡停止法,取含不同药物贴膏各 3 片,除去保护层,调整倾斜板与水平面呈 15° 角,将贴膏黏性面向上,下端位于倾斜板水平下线位置,背衬固定在倾斜板上,依次将不同质量的钢球自斜面顶端自由落下,记录可粘住的钢球号数及滚动距离。

2.4.2 剥离强度测定 除去贴膏盖衬,将其固定在试验板上,使二者平整贴合,用 2000 g 重压辊在样品上来回滚压 3 次,以确保粘接处无气泡,将贴膏对折 180° ,把贴膏自由端和试验板分别上、下夹持于试验机上,设定速度 (300 ± 10) mm/min,测定

剥离强度。

2.4.3 黏附力测定结果 初黏力测试得到 5 组贴膏均能粘住的小球号数是 10 号,以 10 号小球在斜面上滚动到同一距离所用时间为参考,得到黏附力最大的是 S1 样品;剥离强度最大的是 S5 样品,测定结果见表 3。

表 3 黏附力测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 3 Results of adhesion test ($\bar{x} \pm s, n=3$)

含药贴膏	初黏力/s	剥离强度/(kN·m ⁻¹)
S1	48.00±1.20	0.691±0.220
S2	47.00±1.24	0.682±1.180
S3	45.00±3.42	0.654±1.150
S4	40.00±2.50	0.855±0.470
S5	31.00±1.88	0.924±1.010

2.5 含药胶料的流变学特性^[7-8,12]

采用安东帕 MCR302 流变仪,在温度 $(32.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 下测试,转子为平板 PP25,夹具间距设定为 1 mm。

2.5.1 振幅扫描 在应变为 0.01%~100%,频率 1 Hz 的条件下,对样品进行振幅扫描,确定样品的线性黏弹区 (linear viscoelastic region, LVR) 及复合模量 (complex modulus, G^*) 值, LVR 即动态模量不随应变而变化的区域, LVR 越大,样品内部结构越稳定,抗变形能力及刚性越强。从图 1 可以看出,不同流浸膏对胶料 G^* 值有一定的影响,乙醇渗漉体积分数越高时,胶料的 G^* 值越大,但 5 组胶料的 G^* 值均大于 8.0 kPa,说明其均具有足够的抵抗切应变的能力, G^* 值具体测定结果见表 4。

2.5.2 频率扫描 在 LVR 内,设定应变为 1%,角频率 (ω) 为 100~0.1 rad/s,对样品进行频率扫描得到黏性模量 (viscosity modulus, G'') 和弹性模量

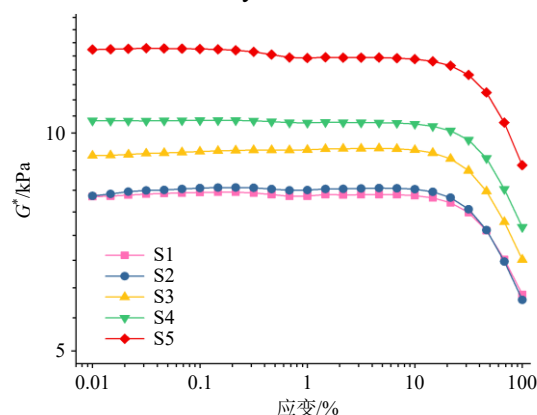
图 1 胶料 G^* 随应变的变化曲线Fig. 1 Curve of G^* of adhesive with strain

表 4 流变学测试综合评分结果

Table 4 Results of comprehensive analysis of rheological test

样品	G^*/Pa	G'/Pa	G 值	τ/Pa	$J_r\%$	综合评分
S1	8 180.3	1 539.2	8.82	250	40.21	0.809
S2	8 339.7	2 371.2	8.09	276	43.48	0.782
S3	9 478.8	2 884.4	8.21	298	49.40	0.817
S4	10 327.7	3 397.7	7.70	313	46.80	0.822
S5	12 691.4	3 603.0	7.64	347	47.45	0.878

(elastic modulus, G') 在不同频率下的变化曲线 (图 2), 表征样品在不同时间尺度下的强度特性, 完全凝胶样品一般 $G' > G''$, 且 G' 和 G'' 无交点。从图 2 可以看出 5 组样品均完全符合凝胶特性。 G' 值与初黏力负相关, 低频下具有较低弹性模量的样品初黏力更高, G 值与剥离强度负相关, 为样品在高频 ($\omega = 100 \text{ rad/s}$) 与低频 ($\omega = 0.1 \text{ rad/s}$) 下弹性模量 (G') 的比值, G' 与 G 值可由频率扫描获得 (表 4)。

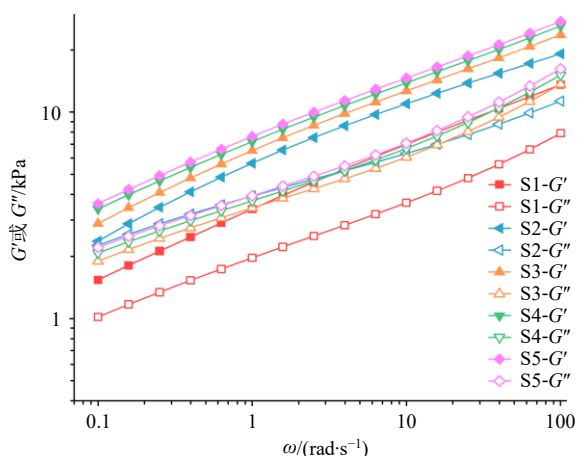


图 2 胶料的频率扫描曲线

Fig. 2 Frequency sweep curve of the adhesive material

2.5.3 蠕变测试 根据振幅扫描确定的样品 LVR, 设定恒定剪切应力为 200 Pa, 施加应力时间为 300 s, 回复时间 600 s, 进行蠕变测试, 得到蠕变柔量 (J_t)。从图 3 可以看出, 样品受力发生形变, 随着受力时间的延长, 形变逐渐增大, 撤去应力后, 形变开始回复, 说明样品具有较好的弹性性能。S5 样品形变最小, 说明其具有较好的尺寸稳定性和负载能力。蠕变回复率 ($J_r\%$) 可以反映样品形变后的回复程度, 其值为回复的应变与最大应变的比值, $J_r\%$ 越大, 表示回复程度越好, $J_r\%$ 值结果见表 4。

2.5.4 屈服应力 (τ) 测试 τ 是破坏凝胶三维网络结构并导致其流动所需的临界应力。 τ 能够反映凝胶三维结构的稳定性, τ 越大, 则样品抗剪切能力越强, 在贮存过程中越稳定。设剪切应力范围为 1~

1 000 Pa, 测定样品黏度随剪切应力的变化曲线 (图 4), 得 τ (表 4)。

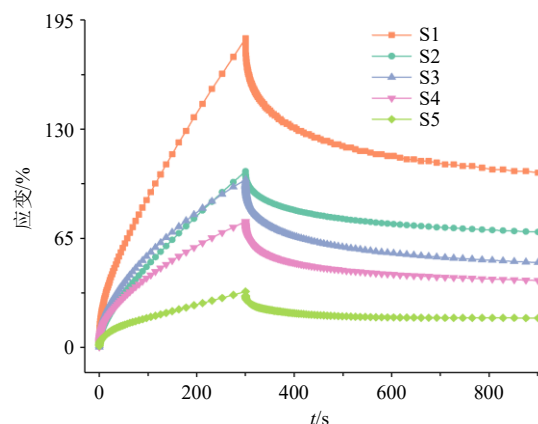


图 3 蠕变测试曲线

Fig. 3 Creep test curve

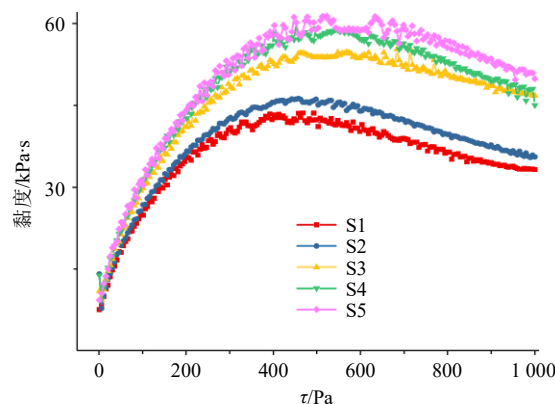


图 4 τ 测试曲线

Fig. 4 τ test curve

2.6 指标成分的含量测定^[13]

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 Waters Symmebry- C_{18} 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~12 min, 9%~19% 乙腈; 12~15 min, 19% 乙腈; 15~30 min, 19%~28% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长 327 nm; 进样量 10 μL ; 色谱图见图 5。

2.6.2 对照品溶液的制备 精密称取祖师麻甲素对照品适量, 置 25 mL 量瓶中, 加 85% 甲醇溶解并定容, 制成质量浓度为 0.256 mg/mL 的对照品溶液。

2.6.3 供试品溶液的制备 在设定时间点取后交联祖师麻贴膏的体外释放接收液适量, 用 85% 甲醇定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.6.4 线性关系考察 精密吸取 “2.6.2” 项下的祖师麻甲素对照品溶液适量, 稀释成质量浓度分别为 0.512、1.024、2.560、5.120、10.240、12.800 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 按 “2.6.1” 项下色谱条件吸取 10 μL

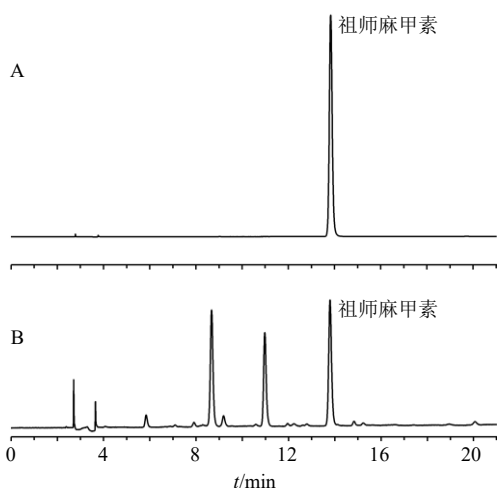


图 5 祖师麻甲素对照品溶液 (A) 和后交联祖师麻贴膏的体外释放接收液 (B) 的 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of daphnetin reference substance solution (A) and *in vitro* release acceptor solution (B) of the post-crosslinking DGC plaster

进行 HPLC 测定。以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 作线性回归曲线, 得祖师麻甲素线性回归方程为 $Y=22.169X+2.260$, $r=0.9998$, 结果表明, 祖师麻甲素在 $0.512\sim 12.800\ \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.6.5 精密度试验 精密吸取“2.6.2”项下对照品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 重复进样 6 次, 计算得祖师麻甲素峰面积的 RSD 为 1.09%, 结果表明仪器精密度良好。

2.6.6 稳定性实验 取祖师麻贴膏 10 h 的体外释放接收液作为供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 结果祖师麻甲素峰面积的 RSD 为 1.77%, 结果表明该供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定。

2.6.7 重复性试验 取同一祖师麻贴膏样品, 按“2.6.3”项下方法制备 6 组供试品溶液并测定祖师麻甲素含量, 计算得祖师麻甲素质量浓度的 RSD 为 2.31%, 结果表明该方法重复性良好。

2.6.8 加样回收率试验 取已测定祖师麻甲素质量浓度的接收液适量, 分别精密加入接收液中 50%、100%、150% 的祖师麻甲素对照品, 每个质量浓度平行制样 3 份, 按“2.6.1”项下色谱条件测定并计算加样回收率。所得各质量浓度的平均加样回收率分别为 99.1%、98.9%、95.4%, RSD 分别为 1.98%、2.04%、1.79%。

2.7 贴膏的体外释药性研究^[14-15]

采用 Franz 扩散池法, 扩散池体积 12 mL, 面

积 $1.767\ \text{cm}^2$, 接收液为 pH 7.4 的 PBS 溶液, 超声 30 min 排除气泡, 磁力搅拌转速为 600 r/min, 温度 $32\ ^\circ\text{C}$ 。将预处理的聚醚砜 (PES) 膜固定在扩散池与接收池之间。取已知祖师麻甲素含量的贴膏, 将其紧密贴敷于扩散池的 PES 膜上, 分别于 1、2、4、6、8、10 h 取样, 取出接收液, 同时补加同体积的新鲜接收液, 将接收液用 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液测定祖师麻甲素含量, 绘制释放曲线 (图 6), 并对其释放行为分别进行零级、一级和 Higuchi 方程拟合, 结果如表 5 所示, 5 组祖师麻贴膏中祖师麻甲素在 10 h 内的累积释放率分别为 68.52%、79.59%、81.43%、83.12%、85.36%, 释放率规律均符合一级释放方程。

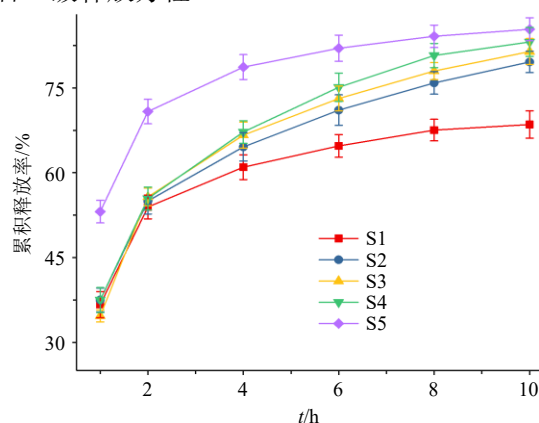


图 6 5 组祖师麻贴膏中祖师麻甲素的累积释放曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 6 Cumulative release curve of daphnetin in five groups of DGC plasters ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

2.8 综合评分法评价基质性能

贴膏在使用时要有一定的初黏力来保证其在轻度按压时能与皮肤紧密贴合, 在贴敷过程中要有一定的内聚力、抗变形能力及柔性来保持其原有形态, 用后剥离时应有一定的剥离强度来保证其不残留于皮肤, 贴膏的这些性能可通过流变学指标 G' 、 G'' 、 τ 、 J' 和 G 值来反映, 对各指标进行加权^[16-17], 权重各占 20%, 加权后计算综合评分 (Y)。

$Y = G^*/12\ 691.4 \times 0.2 + (1/G')/0.000\ 65 \times 0.2 + (1/G)/0.13 \times 0.2 + \tau/347 \times 0.2 + J'/49.4 \times 0.2$ 。结果显示 (表 4), S5 样品综合评分最高, 证明其黏弹性最好, 除 S2 外, 其余样品评分均在 0.8 分以上, 说明后交联基质对 5 组理化性质不同的祖师麻流浸膏具有较好的容纳能力。流变学测试与上述黏附力测试结果趋势基本吻合, 醇提体积分数低时初黏力大, 高时剥离强度大, 乙醇渗漉提取体积分数高时对基

表 5 5 组祖师麻贴膏中祖师麻甲素的体外释放动力学方程

Table 5 Kinetic equations for *in vitro* release of daphnetin in five groups of DGC plasters

样品	零级方程	一级方程	Higuchi 方程
S1	$Q=3.465 t+48.845, r=0.849 2$	$Q=74.635 (1-e^{-0.800 t}), r=0.989 1$	$Q=15.216 t^{1/2}+33.936, r=0.925 0$
S2	$Q=4.422 t+39.234, r=0.923 7$	$Q=76.856 (1-e^{-0.565 t}), r=0.989 7$	$Q=19.451 t^{1/2}+20.748, r=0.963 1$
S3	$Q=5.822 t+39.361, r=0.950 4$	$Q=85.359 (1-e^{-0.604 t}), r=0.992 5$	$Q=23.831 t^{1/2}+19.177, r=0.979 9$
S4	$Q=5.757 t+40.016, r=0.942 4$	$Q=87.607 (1-e^{-0.461 t}), r=0.991 4$	$Q=24.925 t^{1/2}+16.236, r=0.980 6$
S5	$Q=3.393 t+63.100, r=0.862 4$	$Q=88.717 (1-e^{-0.989 t}), r=0.990 5$	$Q=14.961 t^{1/2}+48.652, r=0.920 6$

质内聚力基本无影响，能够有效抵抗贴膏与被黏物表面的界面分离，表现为较高的剥离强度值。与传统的黏附力测试相比，能够量化表征基质黏附性的流变学技术更加准确客观。

2.9 Pearson 相关性分析

采用 SPSS 24 软件，对祖师麻提取物出膏率、软化点、pH 值及 5 个流变学指标进行皮尔逊相关性分析。结果（表 6）表明，出膏率与胶料的 G^* 及

τ 显著负相关；软化点与 G^* 、 G' 及 τ 显著正相关，与 G 显著负相关；pH 值与 G^* 、 G' 及 τ 显著负相关，与 G 显著正相关，3 者对 $J_t\%$ 及释药率的影响均无显著性，出膏率、软化点、pH 值与综合评分间的相关性分别为-0.922*、0.836、-0.835，综合评分与出膏率明显相关。这说明祖师麻提取物 3 个理化性质对后交联基质的黏弹性及释药性有一定影响，但在 75%~95% 乙醇渗漉提取范围内，性能变化较为稳

表 6 Pearson 相关性分析结果

Table 6 Results of Pearson correlation analysis

指标	Pearson 相关系数								
	出膏率	软化点	pH 值	G^*	G'	G	τ	$J_t\%$	释药率
出膏率	1.000								
软化点	-0.948*	1.000							
pH 值	0.943*	-1.000**	1.000						
G^*	-0.994**	0.962**	-0.959**	1.000					
G'	-0.849	0.965**	-0.966**	0.863	1.000				
G	0.802	-0.890*	0.884*	-0.782	-0.951*	1.000			
τ	-0.952*	0.991**	-0.990**	0.961**	0.964**	-0.901*	1.000		
$J_t\%$	-0.563	0.759	-0.772	0.622	0.843	-0.693	0.774	1.000	
释药率	-0.744	0.868	-0.869	0.745	0.956*	-0.951*	0.900*	0.857	1.000

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

定可控，体现了后交联基质良好的载药能力。

3 讨论

后交联祖师麻凝胶贴膏中祖师麻提取物是以一定体积分数的乙醇渗漉提取所得^[18-20]，祖师麻在乙醇渗漉体积分数不同时，得到的流浸膏理化性质之间也存在较大差异，当乙醇体积分数由 75% 增大到 95% 时，提取物出膏率及 pH 值相应减小，而软化点则随之升高，这是由于较低的乙醇体积分数可提出较多的水溶性杂质，导致出膏率增大；而此时的提取物软化点较低，这可能是由于其黏度较大，受热时分子间相互作用变弱导致的；乙醇渗漉提取体积分数对提取物的酸碱性也有一定影响，体积分数低时 pH 值较大，酸性较弱。本实验比较了 75%~95%

祖师麻乙醇渗漉流浸膏对后交联基质的性能影响，结果表明出膏率、软化点及 pH 值对基质的 G^* 、 τ 、 G 、 G' 有显著影响。出膏率较高时提取物黏度较大，将其加入到后交联基质中会使分子间的交联作用减弱，基质内聚力下降；软化点会影响药物与基质的混合均匀程度，从而影响贴膏的成型质量；后交联基质的交联速度和程度与基质 pH 值密切相关，不同提取物的加入会改变基质的 pH 值，对基质成型造成一定的影响。采用综合评分法对基质性能进行评价，发现综合评分仅与出膏率显著负相关，且评分结果相差不大，说明出膏率对基质性能影响较大，出膏率高会使基质复合模量及屈服应力下降，但同时基质初黏力会相应提高，因此综合评分差异不大。

祖师麻流浸膏的加入在一定程度上能改善后交联基质的黏弹性,这是因为药物分子填充在三维网孔中,使这种物理凝胶交联点位发生改变,从而降低胶料刚性,增加其柔性。较高的出膏率会限制高分子链形成凝胶的速度和程度,导致基质内聚力下降,具体表现为 G^* 及 τ 下降,这可通过适当增加骨架剂含量来改善。凝胶骨架材料只有在酸性条件下才会发生交联形成具有稳定三维结构的化学凝胶^[21],因此凝胶体系应具有较好的酸性环境,本实验结果表明,乙醇渗漉提取体积分数越低时浸膏pH值越大,但S1~S5胶料的pH值分别为4.86、4.85、4.83、4.81、4.73,整体波动不大,表明后交联基质具有一定的pH缓冲能力,可在一定范围内维持基质的稳定性。

凝胶贴膏中药物经皮吸收首先要从基质脱离并扩散到皮肤表面,因此要求贴膏具有良好的药物释放性能。药物从基质中释放主要受基质三维网孔大小及交联点密度的影响,当乙醇提取体积分数为75%时,祖师麻甲素的释药率最低,这可能是因为该体积分数下流浸膏中含有大量除药效成分外的其他无效成分,这些成分导致浸膏在基质中分布不均匀,增大了骨架剂、交联剂以及药物分子之间的作用阻力,这种阻力使得贴膏出现局部交联现象,同时也减缓了药物从基质中的释放。随着乙醇渗漉提取体积分数的增大,祖师麻甲素释药率也相应增大,但质量体积分数大于80%时释药率变化不显著,表明后交联基质具有良好的载药能力。中药提取物以不同方式加入时也会对凝胶贴膏的成型质量产生不同程度的影响,本实验主要是以祖师麻不同体积分数的乙醇提取物为模型药物,研究了其对后交联凝胶基质的性能影响,对于其以药粉或药粉和浸膏同时加入的影响还有待于进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张宇,王峰,姜垦,等. 基于CiteSpace知识图谱分析凝胶贴膏剂的研究动态与发展趋势 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5459-5468.
- [3] 童继军. 中药凝胶贴膏工艺研究进展 [J]. 中国药业, 2020, 29(11): 96-100.
- [4] 李宁,蒋境兴,武英茹,等. 中药凝胶贴膏剂制剂处方及成型工艺研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(08): 134-138.
- [5] 陈爱华,王森,刘红宁,等. 传统黑膏药发展近况探讨 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 379-382.
- [6] 华晓雨. 祖师麻凝胶贴剂的制备及其性能评价 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2018.
- [7] 万玲娟,周广芬,王继龙,等. 载药量对后交联祖师麻凝胶贴膏剂流变学及体外经皮渗透特性的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5873-5878.
- [8] 李真真,万玲娟,王继龙,等. 温度与时间对祖师麻后交联凝胶贴膏流变学特性影响研究 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3457-3464.
- [9] 徐懿文,李真真,王继龙,等. 促渗剂对后交联祖师麻凝胶贴膏体外经皮渗透影响的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 903-908.
- [10] 杜若飞,冯怡,阮克锋,等. 一种提高中药提取物浸膏粉软化点的方法: 中国, CN102641302A [P]. 2012-08-22.
- [11] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 143.
- [12] 万玲娟,李真真,魏舒畅,等. 基于流变学指标的后交联祖师麻凝胶贴膏剂混合工艺研究 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3187-3193.
- [13] 王天学,刘亚蓉. 药材唐古特瑞香中4种主要成分的含量测定与聚类分析 [J]. 中南药学, 2018, 16(10): 1423-1427.
- [14] 管咏梅,宋昕祁,刘佳,等. 解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5731-5738.
- [15] 王明硕,杜茂波,沈硕,等. 椒姜凝胶贴膏的体外释药动力学与药效学评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 141-147.
- [16] 沈晨,蒙国华,王强,等. 利多卡因凝胶贴膏的制备与质量评价 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 560-564.
- [17] 黄洋扬,郑昊圳,王圣鑫,等. 复方活血凝胶贴膏剂基质处方及制备工艺的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 241-245.
- [18] 盛华刚. 祖师麻中香豆素类成分的提取工艺研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(4): 354-356.
- [19] 张涛,赵正保. 渗漉法提取祖师麻中瑞香素的工艺研究 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(4): 331-332.
- [20] 范彬,石晓峰. 祖师麻凝胶膏剂提取工艺研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8): 73-75.
- [21] 项金曦,朱森发,林晓,等. 中药临方凝胶贴膏剂的研究现状及展望 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(1): 91-96.

[责任编辑 郑礼胜]