

小承气汤凝胶贴膏的制备工艺研究及体外评价

童 瑛, 尚 上, 沈家燕, 向亚津晶, 张 颜, 贺怡凡, 刘 葭, 吴 清*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要: 目的 制备小承气汤凝胶贴膏 (Xiaochengqi Decoction gel plaster, XDGP), 进行流变学表征, 并对其体外释放及透皮性能进行评价。方法 首先以制剂成型情况为指标筛选交联条件, 并以初黏力、持黏力及感官评价的综合评分为指标进行正交试验, 优化处方并进行验证, 确定制备工艺。再采用体外透皮试验进行促透剂的筛选, 确定处方, 并对制剂进行流变学表征和体外释放研究。结果 XDGP 处方为 NP-700 5 g、甘羟铝 0.5 g、甘油 35 g、酒石酸 0.3 g、PVP-K90 6 g、中药浸膏 12 g, 以 2% 氮酮+2% 丙二醇为促透剂, 大黄酚及厚朴酚的 24 h 累积渗透量分别为 (9.023 ± 0.977) 、 (99.139 ± 4.850) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。制得的凝胶贴膏具有稳定的交联结构, 弹性特征明显, 且具有良好的形变恢复能力和黏性。大黄酚和厚朴酚的体外释放均符合一级动力学方程, 24 h 累积释放率分别为 $(53.56 \pm 4.47)\%$ 、 $(92.36 \pm 2.15)\%$ 。结论 XDGP 的制备工艺稳定可行, 具有良好的体外经皮渗透性, 且流变学性能良好。

关键词: 小承气汤; 凝胶贴膏; 制备工艺; 流变学; 体外释放; 透皮性能; 大黄酚; 厚朴酚; 形变恢复能力; 黏性

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)24-8957-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.009

Research on preparation process and *in vitro* evaluation of Xiaochengqi Decoction gel plaster

TONG Ying, SHANG Shang, SHEN Jiayan, XIANG Yajinjing, ZHANG Yan, HE Yifan, LIU Jia, WU Qing

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To prepare Xiaochengqi Decoction (小承气汤) gel plaster (XDGP), characterize its rheological properties, and evaluate its *in vitro* release and transdermal properties. **Methods** First, the cross-linking conditions were screened using the molding condition of the preparation as an index, and orthogonal tests were conducted using the comprehensive scores of initial viscosity, viscosity-holding and sensory evaluation as an index to optimize the prescription and validate it, and to determine the preparation process. The *in vitro* transdermal test was then used to screen the penetration enhancers and determine the prescription, and the rheological characterization and *in vitro* release study of the preparation were carried out. **Results** The formulation of XDGP consists of 5 g of NP-700, 0.5 g of dihydroxyaluminium aminoacetate, 35 g of glycerol, 0.3 g of tartaric acid, 6 g of PVP-K90, and 12 g of Chinese medicine extract. Using 2% azone and 2% propylene glycol as penetration enhancers, the 24 h cumulative permeation amounts of chrysophanol and magnolol were (9.023 ± 0.977) , (99.139 ± 4.805) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectively. The prepared gel plaster has a stable cross-linking structure, obvious elastic characteristics, and good deformation recovery ability and viscosity. The *in vitro* release of chrysophanol and magnolol conformed to the first-order kinetic equation, and the cumulative release rates of chrysophanol and magnolol in 24 h were $(53.56 \pm 4.47)\%$ and $(92.36 \pm 2.15)\%$, respectively. **Conclusion** The preparation process of XDGP is stable and feasible, with good *in vitro* transdermal permeability and excellent rheological properties.

Key words: Xiaochengqi Decoction; gel plaster; preparation process, rheology; *in vitro* release; transdermal properties; chrysophanol; magnolol; deformation recovery ability; viscosity

小承气汤出自张仲景所著《伤寒论》, 由大黄、厚朴及枳实组成, 轻下热结、消痞除满, 现代研究

表明, 小承气汤及其加减味治疗热结及功能性便秘疗效显著^[1-2]。小承气汤的应用形式有内服、外用、

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7192109)

作者简介: 童 瑛 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: ty1017417282@163.com

*通信作者: 吴 清 (1965—), 女, 博士, 教授, 研究生导师, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: qwu@vip.sina.com

灌肠等,外用给药既可避免药物对胃肠道的刺激,减少不良反应,还可提高患者顺应性,治疗便秘具有明显优势^[3-4]。小承气汤临床外用时多为糊剂,长期应用容易造成局部皮肤发红瘙痒、水泡疼痛或感染^[3],且有使用不便、药物释放不充分的问题,限制了其应用。

凝胶贴膏生物相容性及透气性好,不易引起过敏或刺激,能促进药物透皮吸收,载药量大,使用方便^[4],是小承气汤外用的理想载体。本研究拟在前期研究基础上,将小承气汤外用剂型改良成凝胶贴膏,考察小承气汤凝胶贴膏(Xiaochengqi Decoction gel plaster, XDGP)制备工艺,并对制剂进行表征与评价,为进一步研究及应用奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Ultimate 3000 型高效液相色谱仪,美国 Thermo Scientific 公司;BT 125D 型电子分析天平,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;JY20002 型电子天平,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;HH-6 型数显恒温水浴锅,常州普天仪器制造有限公司;RE-501 型旋转蒸发仪,北京神泰伟业仪器设备有限公司;KM-917-A 型万能混合搅拌机,康佳集团股份有限公司;CZY-GY 型初黏力测试仪、CZY-6S 型持黏力测试仪,济南兰光机电技术有限公司;LHS-150HC-II 型恒温恒湿箱,上海一恒科学仪器有限公司;TK-24BL 型药物透皮扩散试验仪,上海锴凯科技贸易有限公司。

1.2 材料

大黄(批号 2211051)、厚朴(批号 YL5006-23100365)、枳实(批号 YL2037-23070225),北京市双桥燕京药业有限公司,经北京中医药大学中药学院杨瑶珺教授鉴定,分别为蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎,木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮,芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果。

大黄酚对照品(批号 T29D10F107203,质量分数 $\geq 98\%$)、厚朴酚对照品(批号 J22HB189358,质量分数 $\geq 98\%$)及聚乙二醇 400 (polyethyleneglycol 400, PEG400, 批号 S30185)、聚乙稀吡咯烷酮 K90 (polyvinylpyrrolidone K90, PVP-K90, 批号 S23HS195870),上海源叶生物科技有限公司;磷酸(批号 20170906)、酒石酸(批号 20151202)、丙二

醇(批号 20140821),北京化工厂有限责任公司;甲醇、乙腈,色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;95%乙醇,天津市致远化学试剂有限公司;聚丙烯酸钠 NP-700 (NP-700),批号 2Z0570A,昭和电工株式会社;山梨醇,分析纯,北京凤礼精求商贸有限责任公司;甘羟铝,批号 C15478002,上海麦克林生化科技股份有限公司;氮酮,批号 M20698,上海迈瑞尔生化科技有限公司;甘油,批号 20200504,天津市大茂化学试剂厂。

1.3 动物

雄性 SD 大鼠(SPF 级),体质量为 170~190 g,购于维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号为 SCXK(京)2021-0011;本研究经北京中医药大学动物伦理委员会审批,编号 BUCM-2024111102-4120。

2 方法与结果

2.1 XDGP 制备工艺研究

在前期研究基础上,以感官评价、初黏力及持黏力的综合评分为指标,进行正交试验优化凝胶贴膏基质处方,并以君药大黄中有明确泻下作用的大黄酚和臣药厚朴中有肠动力促进作用的厚朴酚为指标成分^[5-6],通过体外透皮试验筛选促透剂,完善制备工艺。

2.1.1 浸膏的制备 按前期优化的工艺^[7-8],称取大黄 80 g、厚朴 40 g、枳实 60 g,以 12 倍量的 70% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h。提取液减压浓缩至相对密度 1.20~1.25 (60~70 ℃)。

2.1.2 凝胶贴膏的制备 基本处方参考课题组相关研究确定的基质处方,并根据预实验进行了初步优化^[9],将 5 g NP-700 及 0.3 g 甘羟铝加入到 35 g 甘油中搅匀,作为 A 相;将 0.3 g 酒石酸溶于 46.4 g 去离子水,加入 5 g PVP-K90,静置使其充分溶胀,作为 B 相。将 8 g 浸膏加入 A 相混匀,再将 B 相缓慢加入混合体系中搅拌 20 min,涂于无纺布上,即得。

2.1.3 正交试验评价指标确定

(1) 综合感官评价:采用量化评分制,具体评分标准^[9]见表 1。

(2) 初黏力与持黏力:参考《中国药典》2025 年版四部 0952 黏附力测定法测定^[10]。

2.1.4 正交试验考察 XDGP 制备工艺 根据前期单因素试验,将处方中浸膏用量优化为 12 g,并初步确定正交试验 3 个关键因素 NP-700 (A)、甘羟铝

表 1 综合感官评分标准

Table 1 Comprehensive sensory scoring criteria		
综合感官 指标	具体内容	指标 满分
涂展性	抛锚性好，易于涂布，涂布过程膏体无断裂	10
外观性状	膏体色泽均匀，表面细腻无颗粒，气泡少	10
渗布程度	膏体成型3 d后肉眼观察无渗布现象	10
膜残留	揭开膏体表面的压花膜，无膏体残留	10
皮肤追随性	将膏体贴于手腕上，用力甩动不脱落	10

(B)、PVP-K90(C)的用量范围分别为 4~6 g、0.3~0.5 g、5~7 g，各设 3 个水平，采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计优化处方，因素水平见表 2。按照“2.1.3”项下方法进行指标评价，以初黏力、持黏力、感官评价的综合评分为评价指标， $L_9(3^4)$ 正交试验安排及直观分析见表 2，其中初黏力和持黏力各 30 分，综合感官评价 40 分，分别按下式计算，共 100 分。对数据进行直观分析与方差分析。

初黏力得分=测得值/测得最大值×30

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验安排及直观分析 ($n=2$)

Table 2 $L_9(3^4)$ orthogonal test arrangement and visual analysis ($n=2$)												
编号	A/g	B/g	C/g	D (空白)	初黏力 得分	持黏力 得分	感官评价评分					综合 评分
							涂展性	外观性状	渗布程度	膜残留	皮肤追随性	
1	4 (1)	0.3 (1)	5 (1)	(1)	20.00	0.81	6.0	7.0	4.0	5.8	9.0	51.16
2	4 (1)	0.4 (2)	7 (3)	(2)	24.00	3.16	7.0	6.0	3.0	7.5	9.0	58.23
3	4 (1)	0.5 (3)	6 (2)	(3)	30.00	6.17	7.0	7.0	2.0	7.8	9.0	67.48
4	5 (2)	0.3 (1)	7 (3)	(3)	20.00	21.86	8.0	8.3	4.0	8.0	9.0	77.55
5	5 (2)	0.4 (2)	6 (2)	(1)	22.00	17.03	8.0	7.3	8.0	6.0	9.0	75.69
6	5 (2)	0.5 (3)	5 (1)	(2)	24.00	30.00	7.0	6.0	10.0	8.3	8.7	92.17
7	6 (3)	0.3 (1)	6 (2)	(2)	20.00	10.28	8.0	8.3	10.0	6.0	8.7	69.48
8	6 (3)	0.4 (2)	5 (1)	(3)	18.00	14.69	8.0	6.7	9.0	6.0	9.0	69.66
9	6 (3)	0.5 (3)	7 (3)	(1)	22.00	23.72	7.0	7.7	10.0	8.5	8.7	85.72
K_1	176.87	198.19	212.99	212.57								
K_2	245.41	203.58	221.50	219.88								
K_3	224.86	245.37	212.65	214.69								
R	68.54	47.18	8.85	7.31								

持黏力得分=测得值/测得最大值×30

综合感官评价得分=评分值/最大评分值×40

由表 2 可知，各因素作用主次大小为 $A>B>C$ 。最佳处方为 $A_2B_3C_2$ ，即 NP-700 5 g，甘羟铝 0.5 g，PVP-K90 6 g。方差分析结果（表 3）显示，PVP-K90 对综合评分无显著影响，但前期单因素实验中发现，其作为增黏剂，用量小于 3 g 时制剂明显渗布，用量大于 7 g 时膏体的涂布性能降低，因此处方中予以保留。按最优处方制备 3 批凝胶贴膏，进行工艺验证，结果见表 4，结果表明该工艺稳定可行。

2.1.5 指标成分含量测定方法的建立

表 3 方差分析

Table 3 Results of variance analysis					
误差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	824.786 0	2	412.393 0	87.467 6	0.011*
B	444.601 0	2	222.300 5	47.149 4	0.021*
C	16.762 0	2	8.381 0	1.777 6	0.360
D(空白)	9.429 6	2	4.714 8		

* $P<0.05$ 。

(1) 色谱条件：采用 Ultimate 3000 型高效液相色谱仪；色谱柱为 Inertsil ODS-3 (250 mm×4.6 mm，5 μm)；以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相，进行梯

表 4 工艺验证试验 ($n=3$)

Table 4 Process verification test (<i>n</i> = 3)								
序号	初黏力 得分	持黏力 得分	感官评价评分					综合 评分
			涂展性	外观性状	渗布程度	膜残留	皮肤追随性	
1	30	29.84	7.0	6.8	10.0	8.1	8.5	99.84
2	30	29.46	7.0	6.5	10.0	8.2	8.5	99.21
3	30	30.00	7.0	6.0	10.0	8.3	8.7	99.46

度洗脱: 0~15 min, 64%乙腈; 15~28 min, 64%~75%乙腈; 28~30 min, 75%~64%乙腈; 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 254 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 10 μ L; 理论板数按大黄酚峰、厚朴酚峰计算应都不低于 2 500。

(2) 对照品溶液的配制: 分别精密称取大黄酚和厚朴酚适量, 加甲醇配制成含大黄酚和厚朴酚质量浓度分别为 36.024、90.240 μ g/mL 的混合对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 精密称取 XDGP 样品 1.0 g 置于具塞锥形瓶中, 精密量取甲醇 30 mL, 加入锥形瓶中, 称定质量, 回流提取 40 min, 冷却至室温, 再次称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 即得供试品溶液。

(4) 阴性溶液的制备: 按照“2.1.1”项下方法分别制备缺大黄浸膏和缺厚朴浸膏, 并按照“2.1.4”项下的最优工艺分别制备缺大黄阴性凝胶贴膏、缺厚朴阴性凝胶贴膏及不含浸膏的空白凝胶贴膏, 再按照“2.1.5 (3)”项下方法制备缺大黄阴性溶液、缺厚朴阴性溶液、空白凝胶贴膏溶液。

(5) 专属性试验: 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件分别对对照品溶液、缺大黄阴性溶液、缺厚朴阴性溶液以及空白凝胶贴膏溶液进行测定, 结果见图 1, 表明大黄酚及厚朴酚在该色谱条件下专属性良好。

(6) 线性关系试验: 取大黄酚质量浓度为 90.060 μ g/mL、厚朴酚质量浓度为 225.600 μ g/mL 的混合对照品溶液, 配制成梯度质量浓度的对照品溶液, 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进行测定, 以各成分质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得到大黄酚回归方程为 $Y=0.442\ 4\ X+0.152\ 4$, $R^2=0.999\ 9$, 厚朴酚回归方程为 $Y=0.098\ 7\ X+0.108\ 0$, $R^2=0.999\ 9$, 结果表明, 大黄酚及厚朴酚分别在 0.901~90.060、2.256~225.600 μ g/mL 与峰面积线性关系良好。

(7) 精密度试验: 吸取“2.1.5 (2)”项下对照品溶液, 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件连续进样 6 次, 结果显示大黄酚峰面积的 RSD 为 0.55%、厚朴酚峰面积的 RSD 为 0.82%, 结果表明该仪器精密度良好。

(8) 稳定性试验: 取同一批“2.1.5 (3)”项下供试品溶液, 分别在制备后 0、2、4、6、12、24 h 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进样测定, 结果

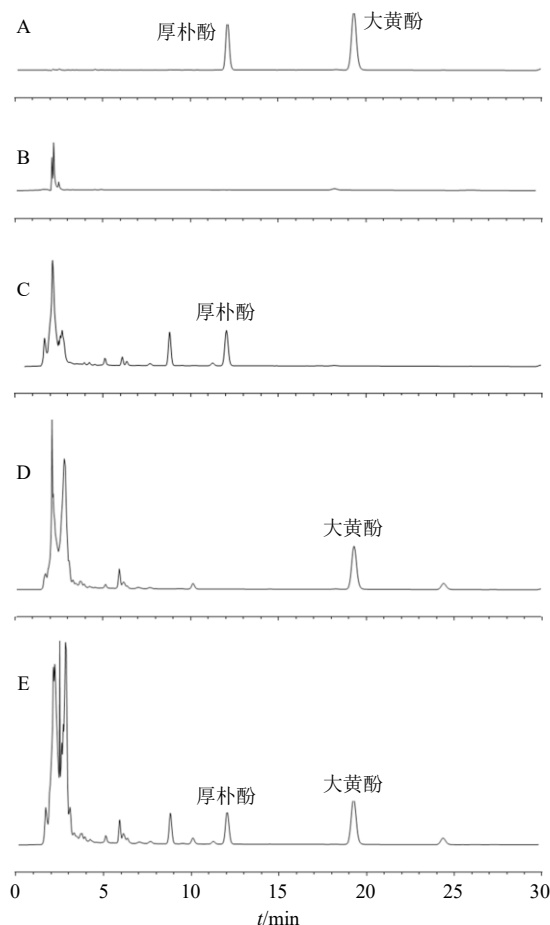


图 1 混合对照品溶液 (A)、空白基质样品 (B)、缺大黄阴性样品 (C)、缺厚朴阴性样品 (D)、XDGP 供试品溶液 (E) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference standards solution (A), blank matrix sample (B), negative sample without *Rhei Radix et Rhizoma* (C), negative sample without *Magnoliae Officinalis Cortex* (D), and XDGP test solution (E)

显示大黄酚峰面积的 RSD 为 1.29%、厚朴酚峰面积的 RSD 为 1.47%, 表明 XDGP 样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

(9) 重复性试验: 取同一批 XDGP 样品 6 份, 按照“2.1.5 (3)”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进样测定, 结果显示大黄酚、厚朴酚质量分数的 RSD 分别为 1.81%、1.39%, 表明该方法重复性良好。

(10) 加样回收率试验: 取同一批 XDGP 样品 6 份, 分别精密加入含量相当的大黄酚及厚朴酚混合对照品溶液, 按照“2.1.5 (3)”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进样测定, 结果显示大黄酚和厚朴酚的平均加样回收率分别为 99.74%、99.72%, RSD 分别为 0.86%、1.44%,

表明该含量测定方法稳定可行。

2.1.6 促透剂筛选

(1) 体外透皮试验方法：采用 TK-24BL 药物透皮扩散试验仪，精密称取适量 XDGP，紧密贴于鼠皮上，将鼠皮固定于扩散室与接收室之间，接收室加入释放介质（PEG400-乙醇-生理盐水 1：3：6），使液面与皮肤内层充分接触^[11]。300 r/min 磁力搅拌，(32.0±0.2)℃水浴。分别在 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 1 mL，滤过后待测，并补充等量新鲜释放介质。对透皮接收样品按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进行 HPLC 分析。

(2) 促透剂筛选：选取单一促透剂（2%氮酮、2%丙二醇）和复合促透剂（2%氮酮+2%丙二醇）考察经皮促渗效果^[12]。按照“2.1.2”项下方法，在 A 相中加入促透剂，再与浸膏和 B 相混合成型，制备含促透剂的凝胶贴膏。分别取不含促透剂和含不同促透剂的凝胶贴膏，进行体外透皮试验，按下式计算单位面积累积透过量 (Q_s) 和促透倍数 (ER)，以 Q_s 对时间 t 做累积渗透量曲线。

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

$$ER = J_{ss} / J_0$$

V 为释放介质总体积 (8 mL)， V_i 为单次取样体积 (1 mL)， C_n 和 C_i 分别为第 n 次和第 i 次取样时接收液中药物质量浓度 (μg/mL)， S 为有效扩散面积 (3.14 cm²)， J_0 、 J_{ss} 为未加

促透剂的渗透速率和稳态透皮速率 [μg/(cm²·h)]

结果如图 2 和表 5 所示，2%氮酮+2%丙二醇联合使用时，大黄酚和厚朴酚透皮 24 h 的 Q_s 之和最大，因此，选择 2%氮酮+2%丙二醇为促透剂。

综上，XDGP 的处方与制法为将 NP-700 5 g、

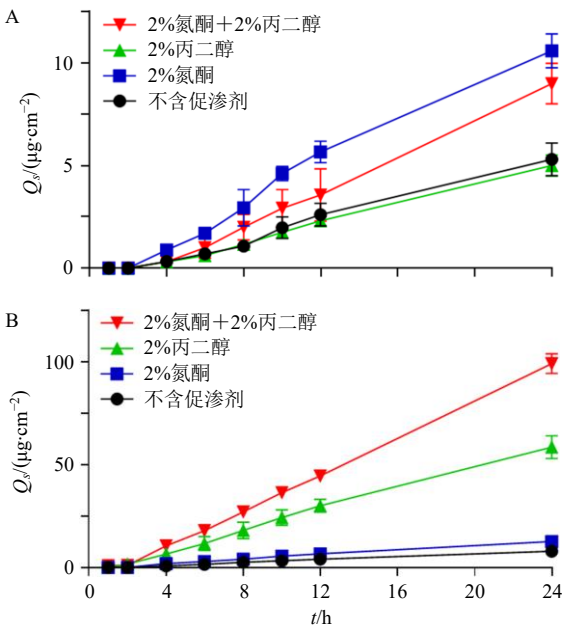


图 2 大黄酚 (A) 和厚朴酚 (B) 的累积透过量曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Cumulative transmittance curves of chrysophanol (A) and magnolol (B) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 5 不同促透剂对大黄酚和厚朴酚经皮渗透行为的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Effects of different penetration enhancers on transdermal penetration behavior of chrysophanol and magnolol

($\bar{x} \pm s, n = 3$)

促透剂	大黄酚			厚朴酚		
	24 h Q_s /(μg·cm ⁻²)	J_{ss} /(μg·cm ⁻² ·h ⁻¹)	ER	24 h Q_s /(μg·cm ⁻²)	J_{ss} /(μg·cm ⁻² ·h ⁻¹)	ER
不含促透剂	5.323±0.809	0.256	—	7.919±0.656	0.354	—
2%氮酮	10.618±0.829	0.487	1.905	12.717±1.344	0.566	1.601
2%丙二醇	5.022±0.509	0.277	0.890	58.592±5.525	2.608	7.372
2%氮酮+2%丙二醇	9.023±0.977	0.404	1.581	99.139±4.850	4.362	12.332

甘羟铝 0.5 g 均匀分散于 35 g 甘油中，并加入处方量 2%氮酮和 2%丙二醇混合形成 A 相；将酒石酸 0.3 g、PVP-K90 6 g 溶于 41.2 g 去离子水中并充分溶胀得到 B 相。将 12 g 浸膏与 A 相混匀，缓慢加入 B 相，60 r/min 搅拌 20 min，涂布后置于 40℃烘箱中 5 h 交联成型。制得的凝胶贴膏表面均匀有光泽，气芳香，揭贴性良好，无脱膏、渗布及失黏现象。

2.2 XDGP 的体外评价

通过振幅扫描、频率扫描及蠕变测试对凝胶贴

膏进行流变学表征，评估制剂的黏弹性和结构稳定性；进行体外释放试验，测定大黄酚及厚朴酚的累积释放率，评价凝胶贴膏的释药能力。

2.2.1 流变学表征

(1) 振幅扫描：设定频率为 1 Hz，剪切应力为 1~1×10⁴ Pa，平板直径 20 mm，上下板间距 2 mm，温度 25℃，对凝胶贴膏进行振幅扫描，得到膏体的储能模量 (elastic modulus, G') 和损耗模量 (viscous modulus, G'') 随应力的变化曲线，结果见图 3。XDGP 的线性黏弹区 (linear viscoelastic region,

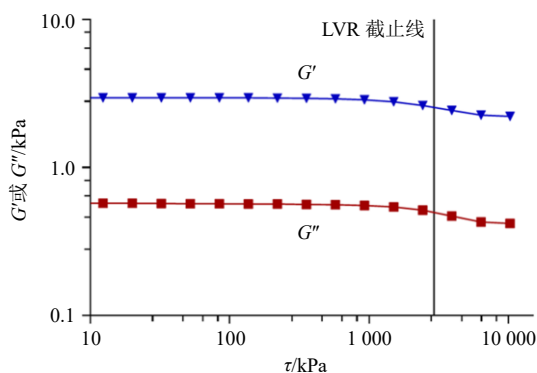


图 3 储能模量和损耗模量随应力变化曲线

Fig. 3 Curves of energy storage modulus and loss modulus as a function of stress

LVR) 为 1~2 927 Pa, 在 LVR 内, 膏体的 G' 始终大于 G'' , 说明基质的弹性特征明显, 表现出类固体行为, 膏体可承受压力较强, 结构较稳定。

(2) 频率扫描: 采用频率扫描评估凝胶贴膏的黏弹特性, 在膏体 LVR 范围内选择应力为 100 Pa, 扫描频率为 1~16 Hz。结果见图 4、5。由图 4 可知, 当扫描频率在 1~100 rad/s 时, 膏体的 G' 和 G'' 随频率的增加而增大, G' 始终大于 G'' , 且无交点,

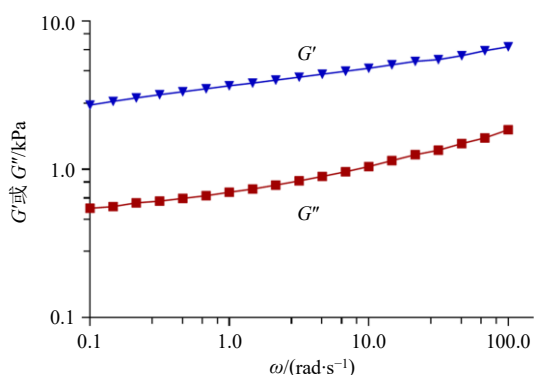


图 4 储能模量和损耗模量随频率变化曲线

Fig. 4 Curves of energy storage modulus and loss modulus as a function of frequency

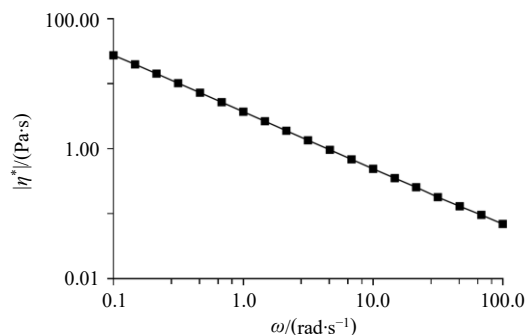


图 5 复数黏度随频率变化曲线

Fig. 5 Curve of complex viscosity as a function of frequency

表明该制剂具稳定的三维网络结构和良好的机械强度。由图 5 可知, 随频率增加, 膏体的复数黏度 (complex viscosity, η^*) 逐渐降低, 说明制剂呈假塑性流体特征, 具有剪切变稀的性质^[13-14]。

(3) 蠕变测试: 在凝胶贴膏 LVR 范围内, 设定应力为 200 Pa, 测试 300 s, 随后撤去应力, 测试 600 s, 得到应变和蠕变柔量随时间的变化曲线。结果见图 6、7。由图 6 可知, 样品表现出类似 Kelvin-Voigt 模型的蠕变行为, 即材料在恒定应力作用下, 形变逐渐增大, 当应力去除后又缓慢恢复。由图 7 可知, 在施加恒定应力过程中, 凝胶贴膏的蠕变柔量 (creep compliance, J_t) 随时间延长而增大, 但保持在 $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.0 \times 10^{-3} \text{ Pa}^{-1}$, 蠕变柔量较低, 形变程度小, 在贴合皮肤时不易变形, 且符合 Dahlquist 的黏性标准, 皮肤追随性好^[15]。

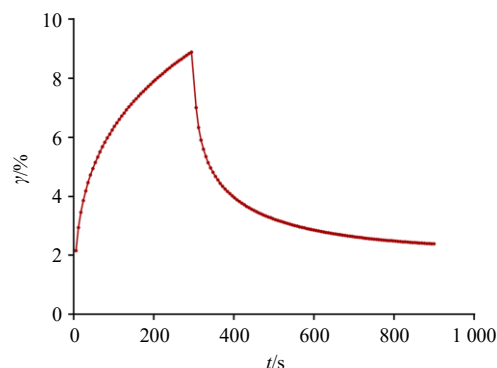


图 6 应变随时间变化曲线

Fig. 6 Curve of strain as a function of time

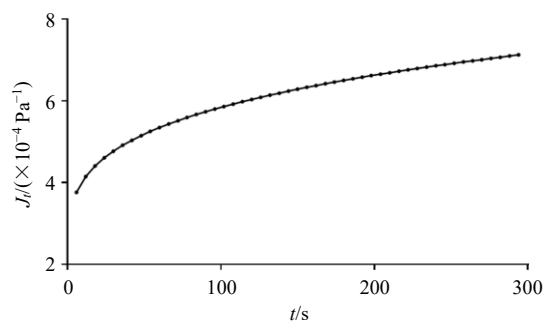


图 7 蠕变柔量随时间变化曲线

Fig. 7 Curve of creep compliance as a function of time

2.2.2 体外释放试验 精密称取适量凝胶贴膏于透析袋中, 置于装有 40 mL 释放介质 (PEG400-乙醇-生理盐水 1:3:6) 的具塞锥形瓶中, 温度 (32.0 ± 0.2) °C, 磁力搅拌转速 300 r/min。分别于 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 1 mL, 按照“2.1.5 (1)”项下色谱条件进行测定, 并补充等量新鲜释放介质。按下式计算大黄酚、厚朴酚的累积释放率。

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

Q_n 为第 n 个时间点的累积释放率, V 为释放介质总体积 (40 mL), V_i 为取样体积 (1 mL), C_n 和 C_i 为第 n 次和第 i 次取样时接收液中药物质量浓度 (mg/mL), W 为制剂中药物的总含量 (mg)

以时间为横坐标、大黄酚和厚朴酚的累积释放率为纵坐标, 绘制体外释放动力学曲线, 并进行零级、一级动力学模型等方程拟合, 结果见图 8 和表 6。大黄酚、厚朴酚的 Q_{24} 分别为 $(53.56 \pm 4.47) \%$ 、 $(92.36 \pm 2.15) \%$ 。大黄酚和厚朴酚体外释放过程的一级动力学拟合相关系数分别为 0.997 3 和 0.995 5,

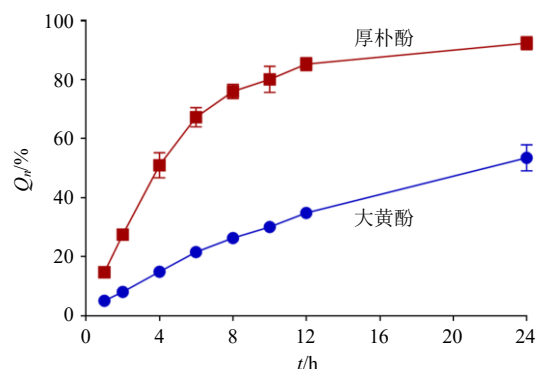


图 8 体外药物释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 8 *In vitro* drug release curve ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表 6 大黄酚和厚朴酚释放曲线拟合方程

Table 6 Fitting equations for release curves of chrysophanol and magnolol

释放模型	拟合方程	
	大黄酚	厚朴酚
零级释放	$Q=6.793\ 4+2.094\ 6\ t, R^2=0.958\ 4$	$Q=25.643\ 5+3.124\ 0\ t, R^2=0.611\ 3$
一级释放	$Q=70.995\ 7(1-e^{-0.057\ 7\ t}), R^2=0.997\ 3$	$Q=94.195\ 9(1-e^{-0.195\ 5\ t}), R^2=0.995\ 5$
Higuchi	$Q=12.671\ 8\ t^{1/2}-9.271\ 9, R^2=0.996\ 1$	$Q=20.038\ 1\ t^{1/2}+6.001\ 0, R^2=0.829\ 7$
Ritger-Peppas	$Q=6.049\ 2\ t^{0.691\ 6}, R^2=0.994\ 8$	$Q=28.345\ 2\ t^{0.412\ 7}, R^2=0.855\ 8$

符合一级动力学方程, 即释放速率与药物质量浓度呈正相关, 提示释放可能主要受扩散机制的控制。结合 Ritger-Peppas 模型分析, 大黄酚 Ritger-Peppas 方程的拟合系数 n 为 0.691 6 ($0.45 < n < 0.89$), 表明其释放机制为非 Fickian 扩散, 即释放过程受扩散作用和基质溶蚀或溶胀的协同影响。厚朴酚的拟合系数 n 为 0.412 7 ($n < 0.45$), 符合 Fickian 扩散机制, 说明其释放由分子扩散主导, 基质溶胀或溶蚀贡献较小。

3 讨论

凝胶贴膏的成型机制是高价金属离子与羧基结合, 与骨架材料共同形成三维网状结构, 交联时间过短, 未完全交联, 骨架刚性低, 交联时间过长又会增加时间成本^[16]。本研究对 XDGP 的交联条件进行了考察, 结果表明, 40 °C 下交联 5 h 与室温下交联 12 h 制剂成型情况及皮肤揭贴性差异较小, 适当升高温度可以缩短制剂时间。黏弹性是评价凝胶贴膏的重要指标, 可以反映膏体与皮肤的黏附性、基质强度和微观网状结构等, 还会影响有效成分在基质中的释放, 而膏体的流变学性质可以有效对其进行评价。本实验制备的 XDGP 的 G' 、 η^* 、 J_t 值分别为 2 720 Pa、2.775 Pa·s、 $(1.196 \times 10^{-4} \sim 3.761 \times 10^{-4})$ Pa⁻¹, 符合 $J_t > 10^{-5}$ Pa⁻¹ 的黏性标准, 且 G' 小于 3.3×10^5 Pa, 黏结性较好^[17], 表明凝胶贴膏具良好的抗形

变能力和结构稳定性, 且保型性和黏附性好。

药物的释放与透皮吸收受多种因素影响, 如药物的相对分子质量、溶解度等。体外释放试验结果显示, 凝胶贴膏中大黄酚和厚朴酚的累积释放率差别较大, 推测主要与厚朴酚在释放介质中的饱和溶解度高于大黄酚有关^[18-19]。且从分子结构来看, 大黄酚的双羟基结构可能易与基质中高分子材料形成氢键, 从而在基质中滞留更久, 释放较慢^[20], 而厚朴酚的酚羟基邻位有烯丙基取代, 可能形成分子间氢键, 削弱了厚朴酚与基质分子的作用。此外, 对两者释放动力学拟合的结果显示, 2 种药物的释放速率与浓度正相关, 可能受扩散控制, 结合 Ritger-Peppas 模型, 大黄酚和厚朴酚的拟合系数 n 分别为 0.691 6 ($0.45 < n < 0.89$) 和 0.412 7 ($n < 0.45$), 也提示了大黄酚可能由于在释放介质中溶解度较差, 需凝胶基质溶胀协同作用, 导致释放相对缓慢。而大黄酚与厚朴酚体外透皮效率的差异性可能主要归因于二者药物释放动力学特征的差异, 促透剂的选择也可能影响不同药物向角质层的分配, 氮酮和丙二醇的加入增强了大黄酚和基质材料的亲和力, 降低了大黄酚向角质层的分配比例。

小承气汤作为医圣张仲景的经典方剂, 历来应用广泛, 在应用过程中出现了多种给药途径, 如口服、保留灌肠、穴位贴敷等。其中, 有学者通过病

例研究发现小承气汤口服总有效率高于保留灌肠和穴位贴敷^[21],但对于依从性差或其他原因不便服药的患者,非口服途径给药有不可替代的优势:顾晶星等^[22]用小承气汤加味灌肠联合电针治疗重症腹部外科术后患者的胃肠功能障碍,灌肠给药可避免术后患者口服不耐受,并提高药物生物利用度、保护胃肠黏膜,研究结果表明灌肠联合电针治疗组可有效改善胃肠功能,减少并发症;穴位贴敷是小承气汤另一常见的外用方式,操作简便、不良反应小,相较于灌肠给药使用更方便、患者顺应性更好,且敷贴于神阙穴治疗胃肠道疾病可以直达病所,临床疗效可靠^[23]。本研究将小承气汤制成外用凝胶贴膏,将以穴位贴敷的方式给药,不仅可以反复揭贴,还避免了目前临床使用的糊剂可能存在的易沾染衣物、皮肤刺激等问题,制剂工艺稳定,性能较佳,可有效释放药物并透皮发挥作用,为开发小承气汤使用便利、疗效可靠的新应用形式奠定了基础,也为临床治疗功能性便秘提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou Q, Zhang D, Zhang H, *et al.* Effects of Xiao Chengqi formula on slow transit constipation by assessing gut microbiota and metabolomics analysis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 864598.
- [2] 郑昊,李丽英,苗德光,等.基于网络药理学的小承气汤治疗慢传输型便秘机制研究[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(15): 69-71.
- [3] 苗明三,许二平,高婷,等.中药穴位敷贴疗法临床外用技术规范(草案)[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(9): 102-105.
- [4] 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.
- [5] Lv H J, Niu J J, Pan W H, *et al.* Stool-softening effect and action mechanism of free anthraquinones extracted from *Rheum palmatum* L. on water deficit-induced constipation in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117336.
- [6] 巢蕾,曹雨诞,陈佩东,等.厚朴对胃肠动力障碍作用的研究[J].中国医药导报,2018,15(13): 31-34.
- [7] 魏友霞,姚鸿萍,于佳.大黄厚朴复方提取工艺的研究[J].中成药,2007(5): 766-767.
- [8] 周鹏,李湘洲.枳实黄酮提取、生物活性及其改性研究进展[J].林业科学,2024,60(12): 168-176.
- [9] 章烨雯,于竞新,王景雁,等.D-最优混料设计结合多种力学指标优化柴梔凝胶贴膏的基质处方及其体外释放透皮研究[J].中国中药杂志,2016,41(6): 1046-1053.
- [10] 中国药典[S].四部.2025: 206.
- [11] 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.
- [12] 李春雪,曾锐,高元平,等.粗茎秦艽醇提物体内经皮渗透性研究[J].中草药,2020,51(11): 2914-2921.
- [13] 邱积武,王鹏,邱迪,等.接枝石油树脂提高热熔膜与不锈钢的界面粘接力[J].高分子材料科学与工程,2024,40(2): 124-133.
- [14] 王逸飞.中药凝胶贴膏成型工艺参数筛选和质量属性评价研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [15] 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.
- [16] 王奕博,邓玉莹,杜媛媛,等.均匀设计结合星点设计-响应面法优化胃瘫凝胶贴膏处方[J].中南药学,2020,18(4): 577-581.
- [17] 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.
- [18] 戴运好.厚朴酚磷脂复合物固化技术的初步研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [19] 朱亚楠.痤疮消方 LC-MS 成分表征及凝胶剂适用性研究[D].南京:南京中医药大学,2016.
- [20] 梁玉婷,刘小赞,潘敬灵,等.不同透皮吸收促进剂对黄绵马酸 BB 乳膏体外透皮吸收的影响[J].中国药房,2020,31(5): 590-594.
- [21] 张潇月,李探,邵龙刚,等.小承气汤不同途径给药对老年脓毒症患者胃肠功能障碍的临床研究[J].中国中医急症,2019,28(8): 1420-1422.
- [22] 顾晶星,王彦,陈勇,等.小承气汤加味灌肠联合电针干预对重症腹部外科术后患者胃肠功能障碍的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(7): 740-743.
- [23] 杨婉露,曾柏荣,王理槐.柴胡疏肝散合小承气汤加减外敷治疗恶性肠梗阻的临床观察[J].中医药导报,2016,22(15): 97-98.

[责任编辑 郑礼胜]