

# 三子巴布剂基质配方优化与体外释放特性考察

梁劲康, 黎婉婉, 胡巧红\*, 苏映红

(广东药学院药科学院, 药物研究所, 广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

**[摘要]** 目的: 优选三子巴布剂的基质处方并考察其体外释放特性, 为该制剂的研究与开发提供参考。方法: 在单因素试验基础上, 以初黏力、持黏力和综合感官的总评“归一值”为评价指标, 采用星点设计-效应面法优化三子巴布剂的基质处方。以芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸为指标成分, 考察三子巴布剂的体外释药特性。结果: 三子巴布剂的优化处方组成为部分中和的聚丙烯酸钠(Viscomate NP-700) 1.85 g, 聚维酮(Plasdone K-90) 0.6 g, 甘羟铝 0.13 g, 高岭土 2 g, 酒石酸 0.08 g, 乙二胺四乙酸 0.02 g, 甘油 10 g, 三子稠浸膏 3.5 g。三子巴布剂黏着力适中, 无残留, 膏体性状、皮肤追随性均较好。芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的平均质量分别为 0.748, 0.282  $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。三子巴布剂中芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的体外释放符合零级动力学特征, 释放速率分别为 37.91, 14.30  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结论: 优选的三子巴布剂配方合理, 膏体性能满足要求且释放性能好。

**[关键词]** 三子巴布剂; 基质处方; 芥子碱硫氰酸盐; 迷迭香酸; 星点设计-效应面法

**[中图分类号]** R283.6; R284.1; R944.9; R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0018-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170018

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150713.1505.012.html>

**[网络出版时间]** 2015-07-13 15:05

**Optimization of Formulation and *in Vitro* Release Characteristics of Sanzi Cataplasm** LIANG Jing-kang, LI Wan-wan, HU Qiao-hong\*, SU Ying-hong (Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery, Institute of Materia Medica, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare Sanzi cataplasm and optimize its formulation, then evaluate its *in vitro* release. **Method:** Based on single factor tests, taking overall desirability of quick stick power, shear strength and sensory evaluation as index, central composite design-response surface methodology was used to optimize matrix formulation of Sanzi cataplasm. *In vitro* release of Sanzi cataplasm was evaluated by using sinapine thiocyanate and rosmarinic acid as indexes. **Result:** Optimal formulation of Sanzi cataplasm was as follows: 1.85 g of Viscomate NP-700, 0.6 g of Plasdone K-90, 0.13 g of dihydroxy aluminum, 2 g of kaolin, 0.08 g of tartaric acid, 0.02 g of EDTA, 10 g of glycerol, 3.5 g of Sanzi extract. Sanzi cataplasm had suitable adhesion, no sticking residue, good paste character and skin adhesion. Average contents of sinapine thiocyanate and rosmarinic acid were 0.748, 0.282  $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ , respectively. *In vitro* release of sinapine thiocyanate and rosmarinic acid were zero-order kinetics, their release rates were 37.91, 14.30  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , respectively. **Conclusion:** This optimized formulation of Sanzi cataplasm is reasonable with good paste property and release performance.

**[Key words]** Sanzi cataplasm; matrix formulation; sinapine thiocyanate; rosmarinic acid; central composite design-response surface methodology

三子养亲汤源自《韩氏医通》, 由白芥子、莱菔子和紫苏子组成, 具有降气消痰、温化痰饮之功效, 临床主要用于老年支气管哮喘、咳嗽、小儿喘息性肺

炎等<sup>[1-3]</sup>。该方治疗支气管哮喘、咳嗽等疾病作用显著, 但其制剂品种较少且多为内服制剂, 外用制剂研究甚少。范华等<sup>[4-5]</sup>临床观察发现, 以三子散进

**[收稿日期]** 20150106(008)

**[基金项目]** 广州市科技计划项目(2010Y1-C841)

**[第一作者]** 梁劲康, 学士(药物制剂2013届), 从事药物新剂型与新技术研究, Tel:020-39352117, E-mail:1019646320@qq.com

**[通讯作者]** \*胡巧红, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新技术、药用辅料研究, Tel:020-39352117, E-mail:hu\_qiaohong@163.com

行择时穴位敷贴能改善哮喘患儿的肺功能,调节机体的免疫系统,明显减少哮喘发作次数。中药巴布剂是以水溶性高分子材料为基质的一种新型外用贴剂,具有载药量大和敷贴性、透气性、保湿性好等优点,还可避免传统橡胶硬膏剂引起的皮肤过敏和刺激反应<sup>[6]</sup>。将三子养亲汤由传统的汤剂改为经皮给药制剂——三子巴布剂,可克服中药汤剂味苦难咽、携带不便等缺点,改善患者用药依从性。

本实验拟制备三子巴布剂,以初黏力、持黏力为量化指标,结合膏体的均匀性、柔软性、涂展性及皮肤追随性等感官评价指标,采用星点设计-效应面法优选三子巴布剂的基质处方,以平喘活性成分芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸为指标,考察三子巴布剂的体外释药特性,为该制剂的临床应用提供参考。

### 1 材料

1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), AUW220 型电子分析天平(日本岛津), DFY-200 型高速中药粉碎机(温州市大德中药机械有限公司), TK-12D 型透皮扩散仪(上海锴凯贸易有限公司)。

白芥子、紫苏子和莱菔子(均购自广州医药集团采芝林连锁药店,经广州市中药饮片厂罗强化验员鉴定分别为十字花科植物白芥 *Sinapis alba* 的干燥成熟种子,唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* 的干燥成熟果实,十字花科植物萝卜 *Raphanus sativus* 的干燥成熟种子),三子(白芥子、紫苏子和莱菔子)醇提浸膏(自制<sup>[7]</sup>,批号 20130703),芥子碱硫氰酸盐、迷迭香酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111702-201102,111871-201203),部分中和的聚丙烯酸钠(Viscomate NP-700,美国国际特品有限公司),聚维酮(Plasdone K-90,美国国际特品有限公司),甘羟铝(日本昭和电工株式会社),高岭土、酒石酸(天津市大茂化学试剂厂),乙二胺四乙酸(EDTA,天津市福晨化学试剂厂),甘油(天津市致远化学试剂有限公司),水为屈臣氏蒸馏水,乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为国产分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 空白巴布剂的制备** 将处方量 Viscomate NP-700,EDTA,甘羟铝和高岭土置于研钵中研匀,加入甘油研匀,加入 Plasdone K-90 研匀,作为 A 相。将酒石酸溶于水中,配制成 0.66% 酒石酸水溶液,作为 B 相。将适量 B 相逐滴加入 A 相中,边滴加边研匀,继续研磨 20 min,将基质铺展于无纺布上,盖衬,48 °C 烘干 3 h,剪裁,密封,即得。

**2.2 巴布剂基质处方优化<sup>[8-10]</sup>** 以初黏力、持黏力

和综合感官(膏体形状、残留性及皮肤追随性)为综合评价指标对巴布剂进行评分,评分标准见表 1。

表 1 三子巴布剂评分标准

Table 1 Scoring criteria of Sanzi cataplasm

评价指标	评分标准	数值/分
初黏力	以能黏住的最大号 21 号钢球为满分 40 分,能黏住的钢球号数每小 1 号扣 5 分	40
持黏力	以 > 4 min 的为满分 30 分,其余的以(测得值/最大值)×30 计算得分	30
膏体形状	膏体均匀,涂展性好,无胶团颗粒、气泡,表面有光泽	10
残留性	膏体揭除后,无残留,膏面不破裂	10
皮肤追随性	手指触摸黏性适中,贴于手腕上,用力甩 10 下不脱落	10

**2.2.1 单因素试验** 在预试验的基础上,确定巴布剂的处方组成为 Visomate NP-700,甘羟铝,Plasdone K-90,EDTA,高岭土,甘油,酒石酸和水。由于各基质成分的性质和作用不同,其加入量亦不同,基质中各组分的合理配比是巴布剂成型的关键<sup>[11]</sup>。以巴布剂的综合感官为指标,采用单因素试验考察基质用量,见表 2。结果显示填充剂高岭土较理想的用量 1 g,用量太少,膏体黏性大;用量太多,基质黏性下降。保湿剂甘油较理想的用量 5 g,用量过多,膏体流动性太大,黏性相对过大,基质引入气泡较多。交联剂甘羟铝用量宜选 0.04 g,用量过少,膏体的黏性过大,难揭开薄膜;当用量超过某一极值时,基质黏性下降。黏着剂 Visomate NP-700 用量宜选 1.1 g,用量越多,基质的黏性越强。增黏剂 Plasdone K-90 较理想用量 0.4 g,用量过大,基质过硬,皮肤追随性差。交联调节剂酒石酸水溶液用量宜选择 5 ~ 7 mL,酒石酸水溶液用量太少,基质交联不完全,黏性较低;用量过多,膏体流动性过大,还可能出现脱胶现象,故酒石酸水溶液用量确定选择 6 mL。由于甘羟铝,Visomate NP-700 和 Plasdone K-90 用量对巴布剂成型影响较大,需进一步考察。

**2.2.2 星点设计试验** 在单因素试验基础上,固定高岭土 2 g,甘油 10 g,EDTA 0.02 g,0.66% 酒石酸水溶液 12 mL(相当于酒石酸 0.08 g)。选择甘羟铝,Visomate NP-700 和 Plasdone K-90 用量为自变量,以初黏力、持黏力和综合感官评分为指标,采用 Hassan 法将三者的测定结果标准化为 0 ~ 1 的“归一值”(desirability, *d*)。对于取值越大越好的因素, $d_i = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$ ,其中  $Y_i$  为评价指标, $Y_{max}$  和  $Y_{min}$  分别表示该指标的最大值和最小值。根据各指标的 *d* 求算其几何平均值总评“归一值”

表 2 三子巴布剂的基质组分量考察

Table 2 Investigation of amounts of matrices in Sanzi cataplasm

基质	用量	综合感官
高岭土	0.7 g	膏体黏性太大, 揭开薄膜较困难, 薄膜上有残留
	1.0 g	膏体黏性适中, 易揭开薄膜, 无残留
	1.5 g	膏体较硬, 基质黏性下降, 皮肤追随性下降
甘油	5.0 g	膏体流动性适中, 黏性较好, 基质中气泡较少
	7.0 g	膏体流动性偏大, 黏性较好, 但基质中气泡较多
	10.0 g	膏体流动性过大, 揭开薄膜较困难, 基质中气泡多
甘羟铝	0.04 g	基质黏性较好, 易揭开薄膜, 几乎无残留
	0.06 g	揭开薄膜困难, 手指触压时发生严重脱胶现象
	0.08 g	膏体较硬, 基质黏性下降, 几乎没有黏性
Viscomate NP-700	0.9 g	膏体流动性过大, 黏性太小, 皮肤追随性差
	1.1 g	膏体黏性适中, 薄膜去除后无残留
	1.3 g	基质黏性太大, 揭开薄膜后有残留
Plasdone K-90	0.4 g	膏体黏性适中, 薄膜去除后无残留, 皮肤追随性好
	0.6 g	膏体黏性适中, 但薄膜去除后有残留
	0.8 g	基质较硬, 膏体黏性较差, 皮肤追随性差
0.66% 酒石酸水溶液	4 mL	膏体较硬, 基质黏性较低
	8.0 mL	基质黏性适中, 但膏体流动性偏大
	14.0 mL	膏体流动性过大, 揭开薄膜较困难, 脱胶现象严重

(OD),  $OD = (d_1 d_2 d_3 \cdots d_n)^{1/n}$ ,  $n$  为指数, 以 OD 为评价指标对基质处方进行优化。OD 越大, 膏体性能

越好。采用星点设计软件 Design-Expert 7.1.6 安排实验, 按 2.1 项下方法制备巴布剂, 见表 3。

表 3 三子巴布剂基质处方星点试验分析

Table 3 Central composite test analysis of matrix formulation of Sanzi cataplasm

No.	$X_1$ Viscomate NP-700/g	$X_2$ Plasdone K-90/g	$X_3$ 甘羟铝/g	初黏力/分	持黏力/分	综合感官/分	OD
1	1.30	0.60	0.08	40	11	22	0.527
2	1.85	0.80	0.08	40	30	22	0.822
3	1.85	0.60	0.08	40	28	26	0.972
4	1.52	0.72	0.05	40	18	20	0.567
5	1.52	0.48	0.11	40	5	22	0.237
6	1.85	0.60	0.03	40	30	17	0
7	1.85	0.60	0.13	40	14	21	0.555
8	2.18	0.72	0.11	35	30	34	0.714
9	2.18	0.72	0.05	40	30	20	0.693
10	1.52	0.72	0.11	35	15	27	0.644
11	1.85	0.60	0.08	40	30	22	0.822
12	1.85	0.60	0.08	35	28	21	0.649
13	2.40	0.60	0.08	25	14	19	0
14	2.18	0.48	0.05	36	30	22	0.818
15	1.85	0.60	0.08	38	30	20	0.639
16	1.85	0.40	0.08	40	4	23	0
17	1.52	0.48	0.05	40	29	18	0.473
18	2.18	0.48	0.11	25	9	22	0
19	1.85	0.60	0.08	35	30	21	0.666
20	1.85	0.60	0.08	40	30	21	0.693

以 OD 对各因素进行多元非线性回归及二项式拟合,得非线性回归拟合方程  $OD = -5.198 + 4.448X_1 + 3.425X_2 + 11.374X_3 + 0.278X_1X_2 - 8.056X_1X_3 + 40.000X_2X_3 - 1.108X_1^2 - 4.689X_2^2 - 128.420X_3^2$  ( $R^2 = 0.9274, P < 0.05$ ), 相关系数较高,拟合度较高,可作为分析及预测的模型。以 OD 为因变量,固定 3 个自变量之一为中值,相对于另 2 个自变量的效应面见图 1。得最佳基质配比 Viscomate NP-700, Plasdone K-90 和甘羟铝用量分别为 1.85, 0.60, 0.08 g。

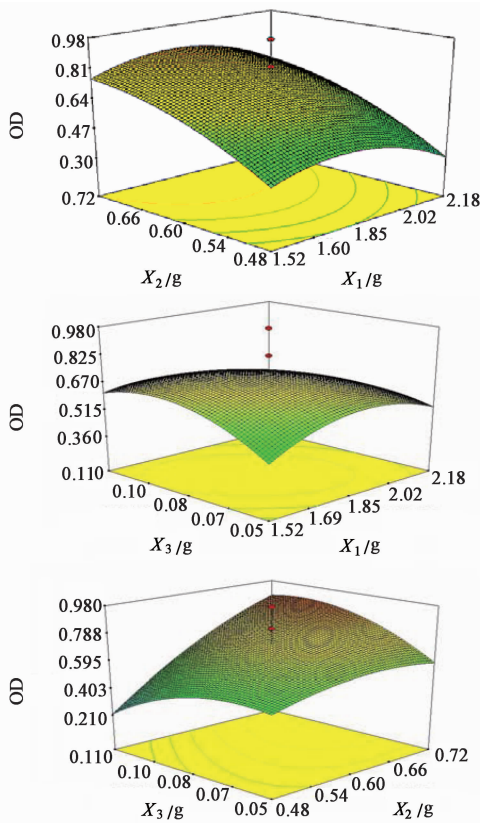


图 1 总评“归一值”对三子巴布剂中 Viscomate NP-700, Plasdone K-90 和甘羟铝用量的预测效应面

Fig.1 Predicted response surfaces of OD on amounts of Viscomate NP-700, Plasdone K-90 and dihydroxyaluminum aminoacetate in Sanzi cataplastm

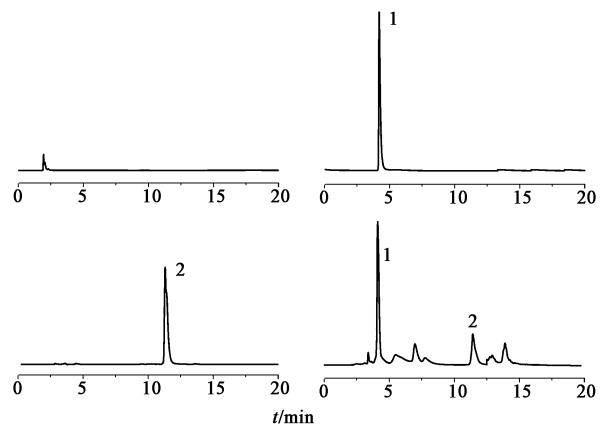
**2.3 三子巴布剂的制备与检测** 根据优化的处方,按 2.1 项下方法制备空白巴布剂,该巴布剂膏体均匀,展开性良好,外观平整光滑,且能满足皮肤敷贴给药的黏性要求,表明优选的处方可靠。将三子浸膏适量慢慢加入 2.1 项下 A 相充分研匀,按 2.1 项下方法制备三子巴布剂。结果发现该含药巴布剂出现膏体黏性变大、保护膜难以揭开的现象,表明加入药物后巴布剂的黏附性能发生改变,内聚力减小,提示可适当增加交联剂用量。当甘羟铝用量调整为

0.13 g 时,膏体黏性适中,易揭开薄膜,无残留;而当用量增加至 0.15 g 时,基质的黏性和皮肤追随性均显著下降。故宜将甘羟铝用量调整为 0.13 g。确定三子巴布剂的处方为 Viscomate NP-700 1.85 g, Plasdone K-90 0.6 g, 甘羟铝 0.13 g, 高岭土 2 g, 酒石酸 0.08 g, EDTA 0.02 g, 甘油 10 g, 三子浸膏 3.5 g。制备的三子巴布剂的初黏力(20 号钢球, 35 分)、持黏力(251 s, 30 分)和综合感官考察(27 分)均满足要求。取 3 cm × 3 cm 的巴布剂 3 片,除去盖衬层,用水 300 mL 加热至完全溶解,经测定样品中芥子碱硫氰酸盐、迷迭香酸的平均质量分别为 0.748, 0.282 mg · cm<sup>-2</sup>, RSD 分别为 1.4%, 3.6%。

#### 2.4 芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸分析方法的建立

现代药理研究表明三子方中平喘的活性成分为芥子碱硫氰酸盐<sup>[12]</sup>和迷迭香酸<sup>[13]</sup>,故选择二者为三子巴布剂含量测定和体外释药特性考察的指标。

**2.4.1 色谱条件** Dikma C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(含 0.15% 三乙胺,B)梯度洗脱(0 ~ 2 min, 25% A; 2 ~ 3 min, 25% ~ 20% A; 3 ~ 5 min, 20% A; 5 ~ 7 min, 20% ~ 60% A; 7 ~ 11 min, 60% A; 11 ~ 15 min, 60% ~ 25% A; 15 ~ 20 min, 25% A), 检测波长 330 nm, 进样量 20 μL, 流速 1 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 30 ℃。理论塔板数按芥子碱硫氰酸盐峰计不低于 3 000, 见图 2。



A. 空白样品; B, C. 对照品; D. 供试品; 1. 芥子碱硫氰酸盐; 2. 迷迭香酸

图 2 三子巴布剂 HPLC

Fig.2 HPLC chromatogram of Sanzi cataplastm

**2.4.2 标准曲线绘制** 精密称取芥子碱硫氰酸盐对照品 1.21 mg 和迷迭香酸对照品 1.67 mg, 分别置于 100 mL 量瓶中, 加适量生理盐水超声使其完全溶解并定容, 得贮备液。将贮备液用生理盐水稀释至

系列质量浓度,按 2.4.1 项下色谱条件测定,得回归方程分别为  $Y = 34.995X - 9.531 (R^2 = 1.000 0)$ ,  $Y = 31.860X - 9.050 (R^2 = 0.999 9)$ ,线性范围依次为 0.315 ~ 40.35, 0.65 ~ 83.50  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.4.3 精密度试验** 取同一份三子巴布剂样品溶液连续进样 6 次,按 2.4.1 项下色谱条件测定,结果芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸峰面积的 RSD 分别为 1.6% 和 1.8%。

**2.4.4 稳定性试验** 取同一份三子巴布剂供试品溶液,分别于 0, 2, 4, 8, 10, 12 h 进样,按 2.4.1 项下色谱条件测定,结果芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸峰面积的 RSD 分别为 1.6% 和 1.2%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

**2.4.5 重复性试验** 平行制备 6 份三子巴布剂样品溶液,按 2.4.1 项下色谱条件测定,结果芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸峰面积的 RSD 分别为 1.5% 和 1.1%。

**2.4.6 加样回收率试验** 精密移取不同体积已知指标成分含量的三子巴布剂样品溶液于 10 mL 量瓶中,分别定量加入芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸对照品溶液,加生理盐水定容,摇匀,配成低、中、高 3 种质量浓度的溶液,按 2.4.1 项下色谱条件测定,计算低、中、高质量浓度芥子碱硫氰酸盐平均回收率分别为 99.87%, 99.98%, 99.77%, RSD 分别为 1.2%, 2.2% 和 1.4%;低、中、高质量浓度迷迭香酸平均回收率分别为 99.99%, 100.25% 和 98.72%, RSD 分别为 2.4%, 1.0% 和 1.9%,表明该测定方法稳定可行。

**2.5 三子巴布剂的体外释放** 以截留相对分子质量 3 500 Da 的透析袋为半透膜,采用立式扩散池法进行体外释放度测定。将三子巴布剂裁剪成适当大小,贴于半透膜上,确保巴布剂与半透膜紧密接触,将其夹在扩散池的供应室和接收室之间,半透膜侧

向着接收室。以生理盐水为接收介质,  $(32 \pm 1) ^\circ\text{C}$  水浴中磁力搅拌(转速  $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ),分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 1 mL,同时补加等量的同温的生理盐水,每组做 5 份。样品经  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,按 2.4.1 项下色谱条件测定,结合透过面积( $2.92 \text{ cm}^2$ )和接收室体积(7.5 mL)计算芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的平均累积释药量  $Q$  和平均累积释放率  $S$ 。

分别采用零级模型,一级模型, Higuchi 方程, Hixson-Crowell 方程和 Ritger-Peppas 方程对芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的体外  $S$  进行模型拟合,计算残差平方和(sum of squares of residues, SSR)及调整决定系数(adjusted coefficient of determination,  $R^2_{\text{adjusted}}$ ),作为模型拟合相似度的判据。SSR 越小,  $R^2_{\text{adjusted}}$  越接近 1,药物释放曲线与对应方程的拟合效果越佳,见表 4。结果显示芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸体外释放曲线均与零级释放模型拟合度最好,说明三子巴布剂中这 2 个成分都是以恒定速率从基质中释放出来。以芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的  $Q$  对时间  $t$  作图,见图 3。将  $Q$  对  $t$  进行线性回归,得芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的释放曲线分别为  $Q = 37.909t + 8.851 (R^2 = 0.995 4)$  和  $Q = 14.295t + 4.501 (R^2 = 0.996 4)$ ,二者的释放速率依次为  $37.91, 14.30 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

### 3 讨论

巴布剂常用的骨架材料有部分中和的聚丙烯酸钠(Viscomate NP-700 和 NP-800)及聚丙烯酸钠(PAAS)。与其他 2 种骨架材料相比,Viscomate NP-700 中聚丙烯酸和聚丙烯酸钠的比例相等,黏度、分子链长度、交联程度和 pH 等适中,故选用 Viscomate NP-700 为骨架材料<sup>[14]</sup>。交联剂可与水溶性聚合物聚丙烯酸钠形成交联网状三维空间结构,提高骨架材料的强度和弹性。常见的交联剂包括氢氧化

表 4 三子巴布剂中芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸体外释放性能拟合方程

Table 4 Fitting equation of *in vitro* release property of sinapine thiocyanate and rosmarinic acid in Sanzi cataplasm

拟合模型	芥子碱硫氰酸盐			迷迭香酸		
	拟合方程	$R^2_{\text{adjusted}}$	SSR	拟合方程	$R^2_{\text{adjusted}}$	SSR
零级	$S = 5.068t + 1.808$	0.995 4	0.001 5	$S = 5.069t + 1.595$	0.996 4	0.001 2
一级	$\ln(100 - S) = -0.080t + 0.041$	0.968 6	0.031 5	$\ln(100 - S) = -0.080t + 0.046$	0.962 9	0.026 6
Higuchi	$S = 20.799t^{1/2} - 15.522$	0.946 2	0.017 9	$S = 20.821t^{1/2} - 15.149$	0.948 7	0.017 0
Ritger-Peppas	$\ln S = 0.816 \ln t + 2.001$	0.988 0	0.075 2	$\ln S = 0.791 \ln t + 2.061$	0.982 4	0.103 7
Hixson-Crowell	$(100 - S)^{1/2} = -0.315t + 10.058$	0.983 4	0.002 2	$(100 - S)^{1/2} = -0.316t + 10.036$	0.986 4	0.001 8

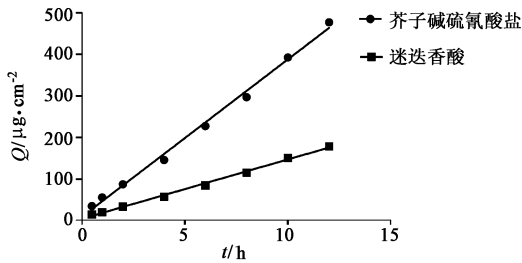


图3 三子巴布剂中芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸的体外释放曲线  
Fig. 3 *In vitro* release curves of sinapine thiocyanate and rosmarinic acid in Sanzi cataplast

铝<sup>[15]</sup>和甘羟铝<sup>[9-10]</sup>等三价阳离子化合物,研究发现甘羟铝与Viscomate NP-700交联速度适中,便于巴布剂的制备和涂布,故选择甘羟铝为交联剂<sup>[14]</sup>。由于Viscomate NP-700呈弱酸性,加入酒石酸后在酸性条件下Viscomate NP-700与甘羟铝发生交联反应,同时加入螯合剂EDTA可控制交联反应速度和程度。为了增强巴布剂的黏附性、赋形性和保湿性,本文还选用了Plasdone K-90为增黏剂、高岭土为填充剂及甘油为保湿剂。

中药浸膏的加入量对巴布剂的外观、弹性、黏性等性能均会发生影响<sup>[10]</sup>。本文在优化的基质处方中加入三子浸膏制得的含药巴布剂性能较空白巴布剂发生了改变,其内聚力减小,出现膏体黏性变大,难以揭开保护膜等问题。提示中药巴布剂的研究与开发不能脱离药物单纯考察空白基质,应充分考虑药物性质与空白基质的相容性及基质与载药量之间的关系,以制得性能优良的含药巴布剂。

在经皮给药系统中药物首先要从基质中释放出来,达到皮肤表面,随后经皮渗透进入体内而发挥作用。巴布剂的体外释放程度直接影响着药物渗透进入皮肤的浓度。2010年版《中国药典》对巴布剂无相关的体外释放度测量方法,一般都是用浆碟法或半透膜法研究巴布剂的体外释放度。由于浆碟法测定释放度需要将巴布剂浸在大量释放介质中,造成基质的溶解,与在体应用环境相差甚远,很难与在体吸收相关;而采用半透膜法测定巴布剂的释放度时,巴布剂只与较少的释放介质接触,减少了基质的溶解,该法测得的释放规律能较好地与体内释放结合,故本文采用半透膜法。

三子巴布剂体外释放试验表明巴布剂中药物释放接近零级释放,芥子碱硫氰酸盐和迷迭香酸分

别以恒定的释放速率从基质中释放出来。在制得性能优良的含药巴布剂和获得良好体外释放度试验数据的基础上,下一步拟对该制剂的经皮吸收促进剂进行筛选及药效学、药代动力学进行探讨。

[参考文献]

[1] 隋利强,张欣,吕文海. 三子养亲汤的镇咳、祛痰作用研究[J]. 中医药导报,2009,15(2):81-82.  
[2] 段礼新,冯宝民,周本宏,等. 三子养亲汤镇咳平喘有效部位化学成分的研究[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(11):863-864.  
[3] 梁文波,赵红,孙学梅,等. 三子养亲汤镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究[J]. 中药药理与临床,2003,19(2):11-12.  
[4] 范华,熊学银. 三子散穴位敷贴治疗儿童哮喘150例临床观察[J]. 时珍国医国药,2000,11(10):874.  
[5] 范华,邹文凯,徐和祥,等. 三子散择时敷贴防治哮喘临床研究[J]. 中医杂志,2003,44(3):183-185.  
[6] 韩冬,崔黎丽,李国栋. 巴布剂透皮给药基质的研究[J]. 第二军医大学学报,2005,26(5):572-573.  
[7] 黎婉婉,梁劲康,胡巧红. 正交试验结合引喘试验优化三子方提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(11):25-29.  
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录74.  
[9] 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.  
[10] 袁伟彬,施佳平,黄晓冰,等. 关节炎巴布剂处方的筛选研究[J]. 新中医,2012,44(1):120-122.  
[11] Vikas A, Shailesh K S, Indra K R, et al. Cataplast-based controlled drug delivery: Development and optimization of a novel formulation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(5):659-665.  
[12] 王辉,苑艳霞,邱琳,等. 芥子碱平喘作用及其机制研究[J]. 中草药,2011,42(1):134-136.  
[13] Sanbongi C, Takano H, Osakabe N, et al. Rosmarinic acid in perilla extract inhibits allergic inflammation induced by mite allergen, in a mouse model[J]. Clin Exp Allergy, 2004,34(6):971-977.  
[14] 胡晓. 复方积雪草苷凝胶膏剂的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.  
[15] 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.

[责任编辑 刘德文]