

· 药剂与炮制 ·

响应面法优化祛风止痛膏基质组方及其 皮肤安全性试验

田昊, 包海鹰*, 图力古尔

(吉林农业大学 中药材学院, 食药菌教育部工程研究中心, 长春 130118)

[摘要] 目的:改良传统祛风止痛膏的基质处方并考察其皮肤安全性,为提高该制剂的患者依从性提供参考。方法:以外观、涂抹性、黏稠度、离心稳定性和pH为评价指标,筛选祛风止痛膏的基质组成,采用响应面法对该制剂的油相水相比、甘油、聚氧乙烯-2(21)硬脂醇醚(72/721乳化剂)和硬脂酸添加量进行优化,改良后的剂型进行皮肤刺激性、皮肤过敏性及皮肤急性毒性试验。结果:改良祛风止痛膏软膏的基质组成配比为甘油添加量16.5 g,72/721乳化剂添加量25.5 g,硬脂酸添加量26 g,油相-水相(1:7.8)。经皮肤刺激性试验、过敏性试验、皮肤急性毒性试验证明祛风止痛膏软膏无刺激性、过敏性及皮肤毒性。结论:改良后的祛风止痛膏软膏制备工艺优良,制剂性能稳定,外用安全无毒。

[关键词] 安全性;基质配方;祛风止痛膏;软膏剂;皮肤刺激性试验;皮肤过敏性试验

[中图分类号] R283.6;R945;R284.2;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015230001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1412.036.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 14:12

Optimization of Matrix Formulation of Qufeng Zhitong Ointments by Response Surface Methodology and Its Skin Safety Test TIAN Hao, BAO Hai-ying*, BAU Tolgor (*Engineering Reseach Center of Edible and Medicinal Fungi, Ministry of Education, College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agriculture University, Changchun 130118, China*)

[Abstract] **Objective:** To improve matrix composition of Qufeng Zhitong ointments and check its skin safety. **Method:** Taking appearance, ductility, viscosity, pH value and centrifugal stability as comprehensive evaluation index, response surface methodology was employed to optimize matrix formulation with ratio of oil phase to water phase, amounts of stearic acid, glycerin and 72/721 emulsifier as factors. Then its skin irritation, skin allergy and acute skin toxicity was investigated. **Result:** The best matrix formulation of Qufeng Zhitong was as followings: glycerin of 16.5 g, 72/721 emulsifier of 25.5 g, stearic acid of 26 g, oil phase-water phase (1:7.8). The ointments showed no skin irritation, allergy and toxicity. **Conclusion:** After being improved, Qufeng Zhitong ointments has good preparation, stable performance and no-toxic for external use.

[Key words] safety; matrix formulation; Qufeng Zhitong ointments; ointments; skin irritation test; skin allergy test

祛风止痛膏为蒙古族民间用于治疗骨关节疾病的有效制剂,由木蹄孔菌、桦褐孔菌、马钱子、桑枝、海桐皮等11味植物药与菌物药组成,具有散瘀活

血、消肿止痛等功效。祛风止痛膏剂型为黑膏药,临床效果良好,能缓解关节肿胀和关节变形、减轻软骨侵蚀,治疗风湿及类风湿关节炎等多种痹病。但在

[收稿日期] 20150520(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31270088);长江学者和创新团队发展计划项目(IRT1134)

[第一作者] 田昊,在读硕士,从事中药新药研究与开发,Tel:15143161934,E-mail:782947648@qq.com

[通讯作者] *包海鹰,博士,教授,博士生导师,从事中药新药研究与开发,Tel:13644413168,E-mail:baohaiying2008@126.com

制剂方面存在溶媒污染较大、载药量偏小、对皮肤有刺激性等缺点^[1]。本实验拟改良祛风止痛膏的传统剂型,优化制备工艺,并考察新剂型的皮肤安全性,为该复方的新制剂研发提供实验依据。

1 材料

BX60-32FB3-F01 型显微镜(日本 Olympus 公司),5417R 型离心机(德国 Eppendorf 公司),NDJ-79 型旋转黏度计(同济大学机电厂),GR-184E(A)型冰箱(日本东芝公司),CP225D 型电子天平(美国普利塞斯公司),pHS-3C 型酸度计(上海雷磁)。

木蹄孔菌、桦褐孔菌采自长白山,马钱子、桑枝、海桐皮等药材均购自于吉林大药房有限公司,经吉林农业大学中药材学院包海鹰教授鉴定分别为多孔菌科木蹄层孔菌 *Fomes fomentarius* 子实体,多孔菌科桦褐孔菌 *Inonotus obliquus* 子实体,马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* 干燥种子的加工品,桑科植物桑 *Morus alba* 茎皮及五加科植物楸木 *Aralia chinensis* 干燥茎皮等;卡波姆、氢氧化钠、甘油、乙醇、单甘脂、羧甲基纤维、海藻酸钠、凡士林(天津登峰化学试剂厂),甘油(天津市光复精细化工研究所),聚氧乙烯-2(21)硬脂醇醚(72/721 乳化剂)和

硬脂酸购自上海高维实业有限公司,2,4-二硝基氯苯(上海化学试剂有限公司),水为纯净水,其他试剂均为分析纯。

Wistar 大鼠由吉林大学实验动物中心提供,SPF 级,雌雄各半,体重 200 ~ 220 g,5 ~ 8 周龄,合格证号 SCXK(吉)2014-0003。

2 方法与结果

2.1 提取物的制备^[2] 按处方比例将木蹄孔菌、桦褐孔菌、马钱子、桑枝、海桐皮等药材共 960 g 粉碎成粗粉,加 3 倍量 95% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,合并提取液,回收乙醇浓缩后得浸膏 158 g,得率 16.46%,于 4 °C 冰箱内保存,备用。

2.2 软膏基质组方的筛选^[3-4] 选取常见软膏基质组分进行基质筛选,制成软膏样品,初步考察各样品的成型性、黏稠度和与药物配伍后的变化情况,见表 1。结果表明处方 1,7,8 的成型性和黏稠度良好;处方 1,2 与药物配伍后发生变稀或变水状等不良变化,所以不予考虑;处方 3 虽易成型,但黏稠度很差,故排除;处方 4,5,6 的成型性和黏稠度基本属于一般。综上所述,选择处方 7 和 8 为祛风止痛膏的基质处方。

表 1 祛风止痛软膏的基质筛选

Table 1 Screening of matrix in Qufeng Zhitong ointments

处方	配方组成/g										成型性	黏稠度	与药物配伍后外观变化情况	
	卡波姆	氢氧化钠	甘油	乙醇	羧甲基纤维素钠	海藻酸钠	单甘脂	硬脂酸	凡士林	72/721 乳化剂				水
1	5	2	25	25								好	好	有变化
2	5	2		45								一般	一般	有变化
3			10	5	7						80	好	差	无变化
4			12	7	7						70	一般	一般	无变化
5			10	1		7					80	一般	好	无变化
6			15	1		7	4				80	一般	一般	无变化
7			10					6	8	15	70	好	好	无变化
8			15					20	8	10	80	好	一般	无变化

2.3 软膏样品的制备 根据预试验情况,软膏类型采用 O/W 型基质,O/W 型基质比 W/O 型基质油腻性低、容易清洗、药物释放和透皮吸收较快,并且因为 O/W 型基质外相为水,所以更易于涂抹^[5]。称取硬脂酸、凡士林、羊毛脂和 72/721 乳化剂置于水浴锅中加热融化作为油相;称取水、尼泊金甲酯、甘油混合作为水相,当温度达 80 °C 时,缓缓将油相注入水相,不断搅拌并冷却,当温度降至 50 °C 时,按比例加入浸膏并继续搅拌至均匀,得祛风止痛软膏。

2.4 基质组方优化

2.4.1 评价指标的建立^[6] 根据 2010 年版《中国药典》软膏质量考察的主要项目,确定评分标准为 ①外观性状。取软膏约 1 g,在玻璃板上涂开,观察颜色均匀性;取乳膏约 1 g,感受软膏的黏稠度;涂抹于手背皮肤上,体会软膏的细腻程度和涂抹性;不立即擦掉感受软膏的保湿性。每一项 5 分,满分 20 分。满分软膏应呈浅褐色,光滑细腻,颜色均匀、稠度适当,保湿型良好。②离心。取乳膏适量至 2 mL

刻度离心管,填充与刻度齐平,以 $3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,观察有无分层、破乳和起泡,离心后是否有泡沫层,满分为 10 分。满分软膏应无分层,无破乳和起泡。③显微镜观察。在相同条件下,同一软膏中半径小的液珠越多,乳液稳定性越大,但一般 $> 1.0\ \mu\text{m}$ 才能形成乳状液^[5],对各组软膏样品进行镜检后评分,满分为 10 分。④pH 测定。软膏 pH 介于 5.5~8 为 10 分, < 5.5 或 > 8 记为 0 分。

2.4.2 单因素试验考察 根据前期研究,固定凡士林用量 10 g,温度 80 ℃,尼泊金甲酯用量 1 g,考察油相水相比、甘油、硬脂酸和乳化剂添加量对基质处方的影响。结果表明软膏质量指标评分随甘油的添加量先升高后降低,当甘油的添加量为 15 g 时,软膏评分达最高,之后随之下降,可能与甘油添加量过高,保湿效果增强,使用时感到黏腻或软膏稀有^[7];软膏质量指标评分随乳化剂的添加量先升高后降低,当乳化剂添加量为 25 g 时,软膏评分达最高,之后随之下降,可能与乳化程度过高,软膏成型性较差,离心不稳定有关^[5];软膏质量指标评分随硬脂酸添加量先缓慢升高后降低,当硬脂酸添加量为 25 g 时,软膏评分达最高;软膏质量指标评分随油相水相比的减小先升高后降低,当油相-水相(1:8)时,软膏评分达最高值。确定软膏基质组成的最佳配比为甘油 15 g,硬脂酸 25 g,乳化剂 25 g,油相水相比 1:8,此结果可为响应面试验因素零点设定提供参考。

2.4.3 响应面试验分析 在单因素试验基础上,选择甘油添加量、乳化剂添加量、硬脂酸添加量及油相水相比为考察因素,采用 Design-Expert 7.0 软件,以乳膏的外观、涂抹性、黏稠度、显微镜观察、离心稳定性和 pH 为评价指标,根据 Box-Behnken 设计原理,以考察指标的综合评分为响应值,共设计了 29 个试验点,其中 24 个析因试验,5 个中心试验,试验安排及结果见表 2。

通过 RSA 程序对表 2 试验结果进行响应面分析,得二次多项回归模型方程 $Y = 45.40 - 1.92A + 2.42B - 0.83C - 3.50D + 1.75AB + 3.00AC + 0.50AD + 1.50BC + 1.50BD - 5.00CD - 10.53A^2 - 7.03B^2 - 2.91C^2 - 7.91D^2$ 。由表 3 可知,模型 $F = 18.01, P < 0.000\ 1$,表明该模型极显著;失拟项 $F = 5.85, P = 0.051\ 9$,差异不显著,说明位置因素对试验结果的干扰小,误差主要来源于随机误差。计算出模型的确定系数 0.962 8,调整系数 0.925 7,说明该模型能解释 92.57% 的响应值变化,因而拟合

度较好,可以用此模型对软膏指标进行预测和分析。通过对模型进行回归方程系数显著性检验可知,一次项 A, B, D ,交互项 AC, CD ,二次项 A^2, B^2, C^2, D^2 显著,因此不是简单线性关系,表明回归模型的意义和真实度良好。另外,在所选取的 4 个因素中,水相油相比和乳化剂添加量对软膏质量的影响为极显著,甘油添加量对软膏质量影响为显著,4 个变量对软膏质量的影响顺序为 $D > B > A > C$ 。

表 2 祛风止痛软膏基质处方 Box-Behnken 试验分析

Table 2 Box-Behnken experimental analysis for matrix formulation of Qufeng Zhitong ointments

No.	A 甘油 添加量/g	B 乳化剂 添加量/g	C 硬脂酸 添加量/g	D 油相水 相比	综合评分 /分
1	15	25	20	1:7	35
2	15	25	20	1:9	36
3	15	20	25	1:7	32
4	12	20	25	1:8	29
5	15	20	25	1:9	25
6	12	25	20	1:8	36
7	15	25	25	1:8	47
8	15	30	20	1:8	39
9	15	25	25	1:8	44
10	10	25	25	1:7	36
11	15	25	30	1:9	22
12	15	25	25	1:8	45
13	15	25	25	1:8	46
14	15	30	25	1:7	34
15	18	20	25	1:8	21
16	15	20	20	1:8	36
17	12	25	30	1:8	32
18	12	25	25	1:9	25
19	18	25	25	1:9	35
20	15	30	30	1:8	39
21	12	25	25	1:7	34
22	18	25	30	1:8	35
23	12	30	25	1:8	29
24	15	25	25	1:8	45
25	18	30	25	1:8	36
26	15	25	30	1:7	28
27	18	25	20	1:8	27
28	15	30	25	1:9	33
29	15	20	30	1:8	30

由图 1 可知,当乳化剂添加量不变的情况下,软膏质量随甘油添加量的增加先升高后降低,升高和下降幅度均很明显;当甘油添加量不变的情况下,软膏质量随乳化剂的添加量的增加先缓慢升高后下降,根据等高线类似圆形,说明两因素之间交互作用不显著。当硬脂酸添加量不变的情况下,软膏质量随甘油添加量的增加先迅速升高后降低,升高和下降幅度非常明显;甘油添加量处于较低水平时,软膏质量随硬脂酸添加量的增加缓慢升高后缓慢降低,

表 3 回归模型方差分析

Table 3 Variance analysis of regression

方差来源	<i>f</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
模型	14	1 462.04	104.43	18.01	<0.000 1
<i>A</i>	1	44.08	44.08	10.59	0.005 8
<i>B</i>	1	70.08	70.08	16.83	0.001 1
<i>C</i>	1	8.33	8.33	2.00	0.179 0
<i>D</i>	1	147.00	147.00	35.31	<0.000 1
<i>AB</i>	1	12.25	12.25	2.94	0.108 3
<i>AC</i>	1	36.00	36.00	8.65	0.010 7
<i>AD</i>	1	1.00	1.00	0.24	0.631 6
<i>BC</i>	1	9.00	9.00	2.16	0.163 6
<i>BD</i>	1	9.00	9.00	2.16	0.163 6
<i>CD</i>	1	100.00	100.00	24.02	0.000 2
<i>A</i> ²	1	719.68	719.68	172.78	<0.000 1
<i>B</i> ²	1	320.87	320.87	77.08	<0.000 1
<i>C</i> ²	1	54.87	54.87	13.18	0.002 7
<i>D</i> ²	1	405.68	405.68	97.45	<0.000 1
残差	14	58.28	4.16		
失拟项	10	53.08	5.31	4.08	0.093 7
误差	4	5.20	1.30		
总和	28	1 568.55			

硬脂酸添加量和甘油添加量之间交互作用显著。当油相水相比不变的情况下,软膏质量评分随甘油添加量的增加先升高后下降;当甘油添加量不变的情况下,软膏质量评分随油相水相比的增加先升高后下降,但变化幅度不大,根据等高线类似圆形,说明两因素之间交互作用不显著。当乳化剂添加量不变的情况下,软膏质量评分随油相水相比的减小先升高后缓慢下降;当油相水相比不变时,软膏质量评分随乳化剂添加量的增加先缓慢升高后下降,根据等高线类似圆形,说明两因素之间交互作用不显著。当乳化剂添加量处于较低水平时,随着硬脂酸添加量的增加软膏质量评分升高或下降均缓慢;当硬脂酸添加量不变时,软膏质量评分随乳化剂添加量的增加先缓慢升高后下降,根据等高线类似圆形,说明两因素之间交互作用不显著。当硬脂酸添加量不变时,软膏质量评分随油相水相比的减小迅速升高到较高水平后缓慢下降;当油相水相比不变时,软膏质量评分随硬脂酸添加量的增加缓慢上升,根据等高线为扁椭圆形,说明两因素之间交互作用显著。

通过模型优化,得祛风止痛软膏的最佳基质组方为甘油添加量 16.76 g,乳化剂添加量 25.7 g,硬脂酸添加量 26.25 g,油相-水相(1:7.88)。考虑到实际操作的方便,修正最佳组方为甘油添加量 16.5 g,乳化剂添加量 25.5 g,硬脂酸添加量 26 g,油相-水相(1:7.8)。

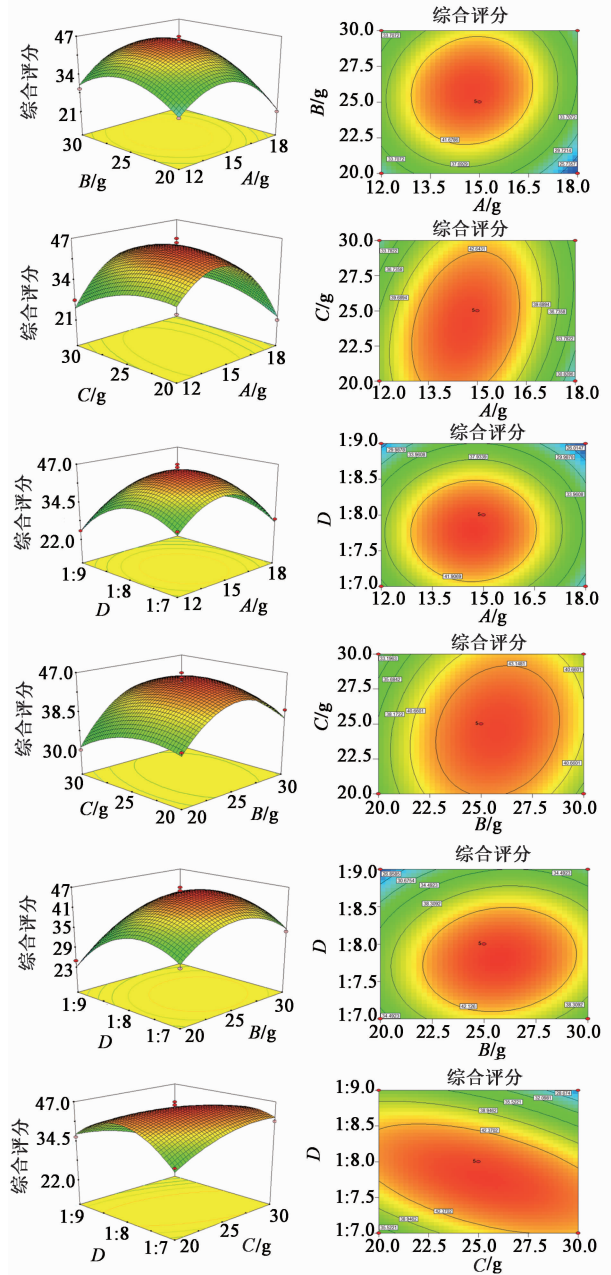


图 1 甘油添加量、乳化剂添加量、硬脂酸添加量及油相水相比的交互作用对祛风止痛软膏质量影响的响应面

Fig. 1 Interactive effects of ratio of oil phase to water phase, amounts of stearic acid, glycerin and 72/721 emulsifier on ointment quality of Qufeng Zhitong ointments

2.5 皮肤刺激性试验

2.5.1 动物分组处理 选择健康 Wistar 大鼠 100 只(雌雄各半,1 次给药皮肤刺激性试验和多次给药皮肤刺激性试验各 50 只),每个试验包含完整皮肤组和破损皮肤组,各组再随机分为生理盐水组、空白基质组和祛风止痛软膏低剂量组(每次 0.2 g·kg⁻¹)、祛风止痛软膏中剂量组(每次 0.4 g·kg⁻¹)、祛风止痛软膏高剂量组(每次 1.0 g·kg⁻¹),每组 5 只,于给药

前 24 h 用剪刀剪除大鼠脊柱两侧被毛,均匀涂抹脱毛膏,数分钟后,用棉条沾温水将脱毛剂和脱落毛一并洗干净,面积约 $2.5\text{ cm} \times 2.5\text{ cm}$,去毛 24 h 后检查去毛部位皮肤是否有损伤,以无红斑、红肿及破损为佳。破损皮肤刺激性试验需要建立破损皮肤模型,用消毒后的针头在脱毛皮肤上划交叉线,以划破角质层轻微渗血为度,并保证两侧大鼠皮肤的破损程度一致。

2.5.2 皮肤刺激性试验(1 次给药) 用大鼠自身左右两侧皮肤对比的方法^[8,9],各分组大鼠左侧分别涂抹对应的供试品,右侧不涂抹作为对照,无刺激性纱布固定,24 h 后除去纱布,用生理盐水棉球拭去残留的药物,于去除药物后 1,24,48,72 h 进行观察红斑、红肿等情况及上述变化的恢复情况,皮肤刺激反应级数评分标准参考文献[10]。结果发现 1 次给药完整皮肤刺激性试验中各组大鼠 72 h 内均出现红斑和红肿等情况;1 次给药破损皮肤刺激性试验中祛风止痛软膏低、中、高剂量组在去除药物 1 h 后分别有 1 只大鼠皮肤微红,24 h 后均消退,其他组大鼠所有涂抹部位均未出现红斑和水肿;24,48,72 h 时情况与 1 h 时观察一致,无明显变化,根据皮肤刺激反应级数划分,均属于无刺激性。

2.5.3 多次给药皮肤刺激试验 用大鼠自身左右两侧皮肤对比的方法,各分组大鼠左侧分别涂抹对应的供试品,右侧不涂抹做为对照,无刺激性纱布固定,每日用药 2 次,连续涂抹 7 d。在每次去除药物后 1 h,观察涂抹部位有无红斑和红肿等情况并进行评分,皮肤刺激反应级数评分标准参考文献[10]。结果发现多次给药完整皮肤刺激性试验中各组大鼠 7 d 内,均出现红斑和红肿等情况;多次给药破损皮肤刺激性试验中空白基质组 1 只大鼠、祛风止痛软膏高剂量组 1 只大鼠和祛风止痛软膏中剂量组 2 只大鼠在第 1 天除去受试物时出现皮肤微红,3 d 内现象均消退,其他组大鼠所有涂抹部位均未出现红斑,水肿;3,5,7 d 时情况与 1 d 时观察一致,无明显变化,根据皮肤刺激反应级数划分,均属于无刺激性。

2.6 皮肤过敏性试验

2.6.1 动物分组处理 选择健康 Wistar 大鼠 25 只(雌雄各半),随机分为阳性组、空白基质组和祛风止痛软膏低剂量组、祛风止痛软膏中剂量组、祛风止痛软膏高剂量组,每组 5 只,受试皮肤的制备同 2.5.1 项。

2.6.2 致敏试验 用大鼠自身左右两侧皮肤对比

的方法,各分组大鼠左侧分别涂抹对应的供试品,阳性组用含 0.1% 2,4-二硝基氯苯的丙酮溶液 0.1 mL,空白组用空白基质敷贴于大鼠右侧脱毛区皮肤上,无刺激纱布固定,6 h 后去掉受试物,立刻观察,并于 24,48,72 h 再次观察皮肤过敏反应情况,皮肤过敏反应级数评分标准参考文献[10]。结果发现各组大鼠均未出现哮喘、站立不稳或休克等严重全身性过敏反应。阳性组在除掉受试物后 1 h 观察时,4 只大鼠出现中度红斑,2 只大鼠出现轻微红斑,积分总和 10 分;24 h 时观察,红斑逐渐消退,3 只大鼠轻微红斑,3 只大鼠无,积分总和 7 分;48,72 h 时观察,所有大鼠红斑均消退。除阳性组外其他各组大鼠均未出现任何过敏反应,于 1,24,48,72 h 观察积分总和均为 0,根据皮肤过敏反应级数划分,属于无过敏性。

2.7 急性毒理试验^[9,11-12] 选择健康 Wistar 大鼠 25 只(雌雄各半),随机分为生理盐水组、空白基质组和祛风止痛软膏低、中、高剂量组,每组 5 只,以临床人(体重 70 kg)用量 1 次使用 8 g 计算,人与动物间接体表面积折算的等比剂量比值计算,大鼠的有效剂量约 $0.4\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,现给予低剂量每次 $0.2\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,中剂量每次 $0.4\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,高剂量每次 $1.0\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日用药 2 次,连续用药 11 d,在试验前和用药后 3,5,7,9,11 d 测量大鼠体重,观察大鼠有无红斑、红肿、站立不稳、休克等严重药物反应,并进行数据统计处理,见表 4。结果表明祛风止痛软膏高剂量组大鼠未出现任何异常反应和死亡,各给药组大鼠体重与生理盐水组对比无显著性意义,表明祛风止痛膏对大鼠的正常生长无明显影响,外用安全性低。

3 讨论

祛风止痛膏为蒙古族治疗关节疾病的传统方,对关节红肿、关节变形、痛风、骨关节炎、风湿及类风湿关节炎等痹病有良好的临床效果。本文采用响应面法和多指标全概率评分法优选基质处方,更全面、客观地反映了工艺特点,优化结果更实用、科学。按优化处方制备的祛风止痛软膏光泽度好、保湿度好、易涂抹、无油腻感,使患者涂抹后清爽舒适,无显著痕迹,改善了传统黑膏药制剂污染衣物、患者皮肤过敏等情况,新制剂室温放置 6 个月留样观察,结果软膏各项指标及稳定性无明显变化,表明制备工艺优良、制剂性能稳定。

祛风止痛膏虽在蒙古族民间临床效果良好,但对于药物经皮给药的安全性尚未得到验证。本文通

表 4 祛风止痛软膏皮肤急性毒性试验 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 4 Skin acute toxicity experiment of Qufeng Zhitong ointments ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	试验前体重 /g	试验后体重/g				
			3 d	5 d	7 d	9 d	11 d
生理盐水	0.4	209.68 ± 4.18	212.81 ± 4.80	216.91 ± 4.29	221.00 ± 4.44	225.61 ± 5.50	230.08 ± 4.98
空白基质	0.4	212.78 ± 5.12	215.56 ± 4.68	218.77 ± 3.24	220.40 ± 5.71	224.90 ± 6.33	231.42 ± 6.70
祛风止痛软膏	0.2	211.56 ± 5.58	213.57 ± 5.27	216.14 ± 6.49	221.62 ± 5.50	226.77 ± 3.54	232.86 ± 4.46
	0.4	209.56 ± 4.43	213.95 ± 3.24	217.53 ± 4.39	223.06 ± 4.28	227.04 ± 4.88	233.74 ± 5.96
	1.0	211.67 ± 3.67	215.10 ± 3.51	219.16 ± 4.40	224.14 ± 5.01	228.35 ± 5.19	232.48 ± 5.01

过皮肤安全性试验证明祛风止痛膏软膏对皮肤的刺激性、过敏性和皮肤毒性都非常低,属于安全无毒产品,但是对于特殊人群的用药安全未做相关实验来证明,为该制剂的开发和作用机制研究提供实验依据,同时,为同类制剂的皮肤安全性研究提供参考。

[参考文献]

[1] 屠锡德,张均寿,朱家璧. 药剂学. [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2004:833-837.

[2] 刘红宇,贺福元. 中药(复方)提取方法、技术研究进展[J]. 中医药导报,2006,5(12):91-94.

[3] 孟楣,王晓玉,刘虎虢,等. 星点设计-效应面法优化苦黄软膏基质组方[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(6):52-54.

[4] 刘红,章雁,王宗春. 正交法优选咪喹莫特乳膏制备工艺[J]. 中国药师,2007,10(8):798-800.

[5] 唐坤,李标,王伯初,等. 均匀设计法优化复方蜂胶乳膏的基质组成[J]. 中成药,2010,32(1):52-54.

[6] 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 30-65.

[7] 甄少立. 乳剂型软膏基质塑黏度的探讨[J]. 中国药理学杂志,1996,31(8):477-479.

[8] Tous S S, EI Sayed A M, Abd EI Mohsen M G, et al. Novel formulation and clinical evaluation of nalidixic acid ointment in impetigo[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2012,22(4):347-352.

[9] 林小凤,陈开杰,石鹤坤,等. 复方镰形棘豆凝胶剂的皮肤安全性评价[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(5):449-453.

[10] 陈奇. 中药药理研究方法学. [M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2011:330-331.

[11] 夏卉芳,李啸红. 菟丝子水提液对大鼠的急性毒性及微核试验[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(13):185-188.

[12] 王玉龙,王平,刘爱峰,等. 展筋乳膏皮肤局部用药毒性实验研究[J]. 湖北中医杂志,2012,34(12):75-76.

[责任编辑 刘德文]