

止痛凝胶膏剂的制备及体外释放考察

刘聪敏, 白洁, 杜守颖*, 陆洋*, 李鹏跃
(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] **目的:** 优选止痛凝胶膏剂的基质处方并考察其体外释放特性。**方法:** 以初黏力、持黏力、膜残留为评价指标, 通过星点设计-效应面法优选止痛凝胶膏剂基质中 NP-700、铝化合物、酒石酸、甘油的比例。采用改良的 Franz 扩散池法, 以微孔滤膜代替筛网, 阿魏酸为指标, 进行体外释放试验。**结果:** 优选的基质配方为 NP-700-铝化合物-酒石酸-甘油 (1.5:0.16:8.8:0.12), 止痛凝胶膏剂中阿魏酸于 12 h 内累积释放率 (86.31 ± 6.73)%。**结论:** 优选的基质配方载药量高, 涂展性、保湿性、黏着力良好。止痛凝胶膏剂中阿魏酸体外释放接近零级方程, 具有扩散和溶蚀的双重机制, 但以扩散为主。

[关键词] 星点设计-效应面法; 凝胶膏剂; 体外释放; 阿魏酸

[中图分类号] R283.6, R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0005-05

[doi] 10.11653/syfy2013150005

Preparation and *in vitro* Release Properties Investigation of Zhitong Gel Ointments

LIU Cong-min, BAI Jie, DU Shou-ying*, LU Yang*, LI Peng-yue

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation of Zhitong gel ointments and investigate its *in vitro* release properties. **Method:** With initial bonding strength, endurance bonding strength and film residual as indexes, optimal proportion of matrix formulation (NP-700, aluminum compounds, glycerin and tartaric acid) was selected by central composite design-response surface methodology. Modified Franz diffusion cell and millipore membrane were used to investigate *in vitro* release properties of ferulic acid in Zhitong gel ointments. **Result:** Optimum matrix formulation was NP-700-aluminum compounds-glycerin-tartaric acid (1.5:0.16:8.8:0.12). Cumulative release rate of ferulic acid in Zhitong gel ointments was (86.31 ± 6.73)% in 12 h. **Conclusion:** This optimized matrix formulation had high drug loading and good spreadability, moisture resistance and adhesion. *In vitro* release behavior of ferulic acid in Zhitong gel ointments was close to the zero-order equation with a dual mechanism of diffusion and dissolution, but mainly by diffusion.

[Key words] central composite design-response surface methodology; gel ointments; *in vitro* release; ferulic acid

止痛凝胶膏剂为临床经验方, 由川芎、白芷、细辛、花椒等药味组成, 具有祛风除湿、散寒止痛之功效, 用于治疗风湿痹痛。原用剂型为糊剂, 使用不

便, 且内聚力较小, 易残留于衣服和皮肤上。凝胶膏剂是一类以水溶性高分子材料为基质的新型外用剂型, 载药量大、对皮肤刺激性小、重复揭贴性好^[1]。

[收稿日期] 20130325(008)

[基金项目] 北京中医药大学复方中药制药研究创新团队发展计划(2011-CXTD-13); 北京中医药大学自主课题(2011JYBZZXS-052)

[第一作者] 刘聪敏, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:010-84738615, E-mail: xingchen_lcm@163.com

[通讯作者] * 杜守颖, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究, Tel:010-84738615, E-mail: dushouying@263.net;

* 陆洋, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究, Tel:010-84738615, E-mail: landocean28@163.com

本实验以聚丙烯酸钠(黏合剂)、铝化合物(交联剂)、酒石酸(pH 调节剂)和甘油(保湿剂)为基质制备凝胶膏剂,通过星点设计-效应面法优选基质配方^[2],以方中君药川芎有效成分阿魏酸为指标,考察止痛凝胶膏剂的体外释放特性,为该制剂的临床推广提供依据。

1 材料

CZY-G 型初黏性测试仪(济南兰光机电技术有限公司),CZY-65 型持黏性测试仪(济南兰光机电技术有限公司),BSA 224S 型电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司),Agilent 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),TK-12B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司)。

Viscomate NP-700(美国国际特品公司),铝化合物(上海柯豪贸易有限公司),酒石酸(天津市福晨化学试剂厂),丙三醇(西陇化工股份有限公司),冰片(贵州金色制药有限责任公司),松节油(国药集团化学试剂有限公司),薄荷油(水南威霸香料公司),阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110773-201012),甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其余试剂均为分析纯。川芎、白芷、细辛、花椒均购自北京华邈中药工程技术开发中心,经北京中医药大学刘春生教授鉴定分别为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Frseh. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根,马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 的干燥根和根茎,芸香科植物花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. 的干燥成熟果皮。

2 方法与结果

2.1 药液的制备 称取处方量川芎、白芷,加 8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h,合并提取液,回收乙醇,减压浓缩至 3 g·mL⁻¹,即得川芎白芷提取液。称取处方量细辛、花椒,加 8 倍量水回流 4 h 提取挥发油,水提液过滤后浓缩至生药量 1~2 倍,60% 醇沉 24 h,醇沉液减压抽滤,滤液浓缩至 3 g·mL⁻¹,即得细辛花椒提取液。

2.2 凝胶膏剂的制备 取适量 NP-700 和铝化合物,用甘油分散,搅拌均匀后作为 A 相。酒石酸用适量水溶解,加一定体积的川芎白芷提取液和花椒细辛提取液,混合均匀作为 B 相。称取处方量冰片,加适量 95% 乙醇使溶解,与薄荷油、松节油、挥发油混匀后作为 C 相。将 C 相与 A 相混合,搅

拌均匀后加入 B 相,搅至适当黏度后涂于无纺布上,室温放置至性质稳定,加盖防黏膜,即得。

2.3 凝胶膏剂质量评价

2.3.1 初黏力测定^[3] 按《中国药典》2010 年版附录 XII E 贴膏剂黏附力测定法第一法测定,平行测试 3 份,取平均值。

2.3.2 持黏力测定^[3] 按《中国药典》2010 年版附录 XII E 贴膏剂黏附力测定法第二法测定,取脱落时间的平均值($n=3$)。

2.3.3 膜残留测定 凝胶膏剂放置成型并恒重后,加盖防黏膜,用压辊在膏体上来回滚压 3 次,以确保黏接处无气泡存在,室温放置 2 h,揭去防黏膜,称重,用防黏膜上残留膏的质量与加盖防黏膜前膏体质量的比值表示膜残留。

2.4 基质处方优化

2.4.1 试验设计与安排 采用星点设计-响应面法。选择初黏力、持黏力、膜残留为评价指标。固定药液浓缩至生药质量浓度 3 g·mL⁻¹,体积 5 mL,以 NP-700、铝化合物、甘油、酒石酸用量为考察因素。采用四因素五水平星点设计安排处方,制备 31 组凝胶膏剂,中心点重复试验 7 次^[4]。按 2.2 项下方法制备凝胶膏剂,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2。

表 1 止痛凝胶膏剂基质处方优选星点试验因素水平 g

水平	X ₁ NP-700	X ₂ 铝化合物	X ₃ 甘油	X ₄ 酒石酸
-2	0.60	0	2.5	0
-1	1.05	0.05	5.0	0.05
0	1.50	0.10	7.6	0.10
1	1.95	0.15	10.1	0.15
2	2.40	0.20	12.6	0.20

2.4.2 模型拟合 采用 DPS 7.05 统计软件,采用二元多项式回归对模型进行拟合,以相关系数(r)、 F 值及 P 值为模型评判标准,结果 $Y_1 = 3.48 - 10.27X_1 - 19.53X_2 + 3.69X_3 - 20.78X_4 + 4.4X_1^2 + 100.69X_2^2 - 0.09X_3^2 + 107.14X_4^2 - 0.94X_1X_3$ ($r = 0.935, F = 10.421, P = 0.000 1$), $Y_2 = -50.54 + 62.23X_1 + 11.24X_3 - 350.65X_4 - 21.23X_1^2 - 0.67X_3^2 + 1 282.62X_4^2$ ($r = 0.592, F = 1.705, P = 0.174 3$), $Y_3 = 0.43 - 0.74X_1 + 0.06X_3 + 1.48X_4 + 0.27X_1^2 - 0.026X_1X_3 - 4.32X_2X_4 - 0.14X_3X_4$ ($r = 0.906, F = 11.794, P = 0.000 1$),持黏力(Y_2)所得

回归方程 $P > 0.05$, 说明各因素用量的变化对持黏力的影响不显著, 故不予考虑; 初黏力 (Y_1)、膜残留 (Y_3) 方程中各因素对指标影响程度见表 3, 表明初黏力、膜残留回归方程中, X_1, X_3 对因变量起主导作用, X_2, X_4 对膜残留有交互影响^[5]。

表 2 止痛凝胶膏剂基质处方优选星点试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	X_4	初黏力 (Y_1)	持黏力 (Y_2)	膜残留 (Y_3)
1	-1	-1	-1	-1	8	11.33	0.075
2	-1	-1	-1	1	8	10.50	0.251
3	-1	-1	1	-1	14	11.33	0.271
4	-1	-1	1	1	14	12.00	0.223
5	-1	1	-1	-1	9	7.00	0.168
6	-1	1	-1	1	8	12.33	0.136
7	-1	1	1	-1	15	14.75	0.233
8	-1	1	1	1	15	8.75	0.158
9	1	-1	-1	-1	7	3.33	0.153
10	1	-1	-1	1	7	4.33	0.149
11	1	-1	1	-1	9	9.00	0.120
12	1	-1	1	1	10	4.50	0.129
13	1	1	-1	-1	7	7.67	0.083
14	1	1	-1	1	8	1.50	0.102
15	1	1	1	-1	10	3.00	0.036
16	1	1	1	1	10	3.33	0.046
17	-2	0	0	0	16	8.00	0.501
18	2	0	0	0	5	25.67	0.105
19	0	-2	0	0	9	36.33	0.125
20	0	2	0	0	7	33.33	0.073
21	0	0	-2	0	0	1.50	0.000
22	0	0	2	0	10	26.50	0.197
23	0	0	0	-2	8	21.33	0.041
24	0	0	0	2	8	72.50	0.090
25~31 ¹⁾	0	0	0	0	8	21.20	0.087

注: ¹⁾25~31 为中心点的重复。

2.4.3 效应面评估和优化 根据模型拟合得到的多项式方程, 应用 Statistica 软件分别绘制因素 X_1, X_3 与 Y_1, Y_3 的三维响应曲面和二维等高面^[6], 结果见图 1。

由于初黏力越高, 凝胶膏剂和皮肤的黏附性越好; 膜残留越小, 凝胶膏剂剥离时皮肤残留量越少。将等高图叠合, 见图 2, 阴影部分即为模型的较优区域。基于成本和药效考虑, 载药量越高越好, 故选取阴影区域的最低点, 即 $X_1 = 1.5, X_3 = 8.8$ 。

固定 $X_1 = 1.5, X_3 = 8.8$, 根据多项式方程, 绘制因素 X_2, X_4 与 Y_3 的三维响应曲面和二维等高面, 见

表 3 初黏力、膜残留二次多项式回归分析

因素	Y_1		Y_3	
	r	P	r	P
截距	3.48		0.43	
X_1	-10.27	0.110 7	-0.74	0.000 4
X_2	-19.53	0.519 3		
X_3	3.69	0.002 6	0.06	0.010 4
X_4	-20.78	0.493 6	1.48	0.109 6
X_1^2	4.4	0.025 7	0.27	0.000 1
X_2^2	100.69	0.494 3		
X_3^2	-0.09	0.156 6		
X_4^2	107.14	0.468 7		
$X_1 X_3$	-0.94	0.021 1	-0.026	0.048 4
$X_2 X_4$			-4.32	0.032 8
$X_3 X_4$			-0.14	0.212 2

图 3, 显示较优区域为等高面图的右上角部分, 在满足凝胶膏剂膜残留要求的情况下, 使载药量最大, 故在 $Y_3 = 0.04$ 曲线上进行取值, 即 $X_2 = 0.16, X_4 = 0.12$ 。

2.5 验证试验^[7] 保持其他组分不变, 按优选的基质处方制备 3 批止痛凝胶膏剂, 结果测得初黏力 (9.8 ± 0.45), 与预测值 (9.6) 偏差 2.08%, 膜残留 (0.054 ± 0.007), 与预测值 (0.059) 偏差 8.47%, 表明所建立的模型预测性好, 具有较高的可靠性。

2.6 阿魏酸含量测定

2.6.1 色谱条件 Merck RP-18 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-1% 乙酸 (32:68), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 323 nm, 进样量 15 μL, 温度 30 °C, 见图 4。

2.6.2 标准曲线的制备 取阿魏酸对照品 5 mg, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得对照品贮备液。精密量取一定量该贮备液, 用甲醇稀释成质量浓度分别为 0.015, 0.076, 0.763, 1.908, 19.08, 95.4, 190.8 mg·L⁻¹ 的系列溶液, 进行 HPLC 检测。以阿魏酸质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得回归方程 $Y = 30.977X + 10.208$ ($r = 0.999 9$), 表明阿魏酸在 0.076 ~ 190.8 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好线性关系。

2.6.3 精密度试验 分别取质量浓度为 100 (高), 20 (中), 0.8 (低) mg·L⁻¹ 的对照品溶液, 各重复进样 3 次, 结果峰面积的 RSD 分别为 0.49%, 0.43%, 1.54%, 表明仪器精密度良好。

2.6.4 稳定性试验 取同一接收液样品, 按上述色

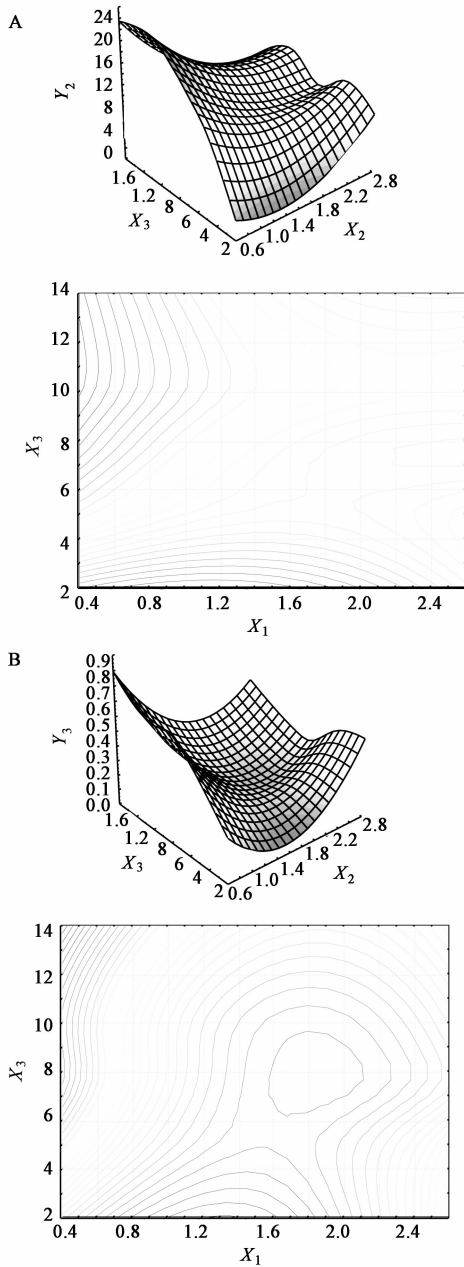


图 1 X_1, X_3 与 Y_1 (A), Y_3 (B) 的效应面和等高面

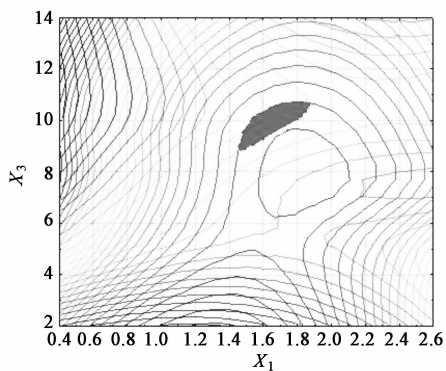


图 2 初黏力、膜残留效应面等高线叠加

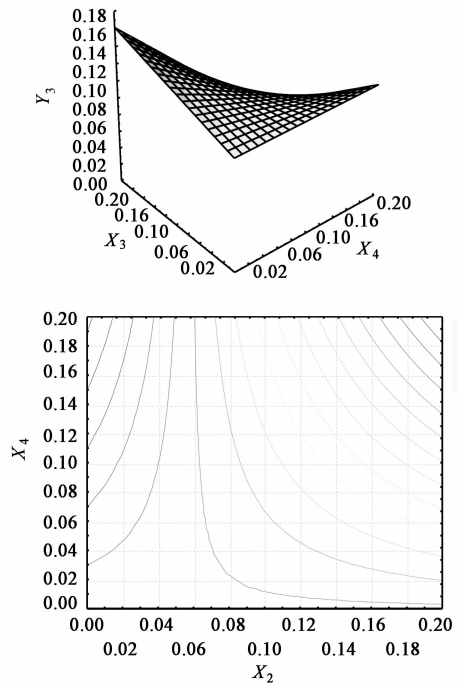
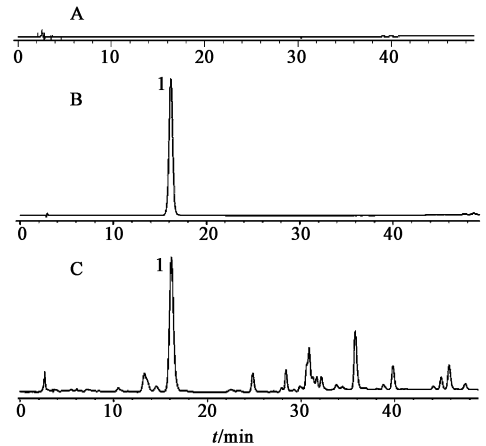


图 3 铝化合物和酒石酸用量对膜残留的效应面和等高面



A. 空白接收液; B. 对照品; C. 接收液样品; 1. 阿魏酸

图 4 止痛凝胶膏剂中阿魏酸 HPLC

谱条件分别在 0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 h 进样, 结果峰面积的 RSD 1.20%, 表明样品在 48 h 内稳定。

2.7 体外释放试验 采用 TK-12B 智能透皮试验仪, Franz 扩散池, 上室为扩散室, 下室为接收室, 扩散池容积 8 mL, 有效扩散面积 3.14 cm^2 , 控制温度 $(37 \pm 0.2) \text{ }^\circ\text{C}$ 。接收室加满释放介质 (20% 乙醇-pH 8 PBS 缓冲液), 将 $0.8 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜附在接收室上, 凝胶膏剂贴于滤膜上, 将其固定在两室之间。磁搅拌转速设定 $300 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 于设定的时间点 1, 2, 4, 6, 8, 12 h 各移取接收液 0.4 mL, 同时补加同样体积的新鲜接收液, 过滤, 进行含量测定, 计算累积释放

率(Q)。

$$Q/\% = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 0.4) / W \times 100$$

式中 Q 为第 n 个时间点的累积释放率, V 为接收室中接收液的体积, C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度, W 为凝胶膏剂中所含药物质量。绘制累积透过曲线,见图5,表明止痛凝胶膏剂中阿魏酸12 h累积释放率(86.31 ± 6.73)%。对上述透皮数据进行模型拟合^[8],结果见表4。

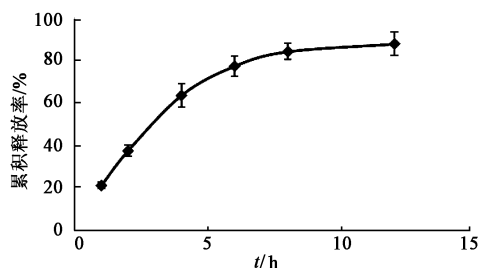


图5 止痛凝胶膏剂中阿魏酸12 h体外经皮渗透曲线($n=3$)

表4 体外累积释放率-时间模型拟合方程

模型	拟合方程	r	n
零级	$Q = 5.9419t + 29.356$	0.8109	-
一级	$\log Q = 0.05t + 1.4697$	0.7068	-
Higuchi	$Q = 28.389t^{1/2} - 0.2112$	0.9204	-
Hixson-Crowell	$Q^{1/3} = 0.1408t + 3.0947$	0.7448	-
Korsmeyer-Peppas	$\log Q = 0.5914 \log t + 1.3838$	0.9484	0.5914

由表4可知,阿魏酸体外释放以零级动力学方程拟合为优,说明药物释放过程与质量浓度无关;Korsmeyer-Peppas模型所得 $0.45 < n < 0.89$,说明止痛凝胶膏剂中阿魏酸的释放为扩散和溶蚀的双重机制,Higuchi方程的拟合结果均优于Hixson-Crowell方程,说明以扩散为主。

3 讨论

在优选基质处方前,曾考察了药液浓缩程度及加入量的影响,结果表明,浓缩至生药质量浓度 $3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,药液稠度适中,易于吸取,基质有较高载药量;凝胶膏剂的性质主要受基质与药液用量配比的影响,因此固定2种药液用量均为5 mL。

NP-700属聚丙烯酸钠系列,是一种水溶性高分子,制备凝胶膏剂时药物均匀分散在分子中,形成骨架型经皮给药系统。阿魏酸为酚酸类成分,在20%乙醇-pH 8 PBS释放介质中溶解度大,释放试验时,由于基质材料的亲水性,释放介质易通过微孔滤

膜与凝胶膏剂浸润,药物向释放介质扩散的同时,伴随着凝胶层的溶蚀而使药物释放。通过对释放结果进行Korsmeyer-Peppas模型拟合,发现药物从凝胶膏剂中释放是扩散和基质溶蚀的双重机制,符合亲水性凝胶骨架释药系统的释药原理^[9-11]。Higuchi, Hixson-Crowell模型拟合结果进一步表明,药物释放过程中扩散起主要作用。因此,使用经皮给药制剂时有必要使皮肤保持一定的水合,以利于药物的释放,保证经皮给药制剂的疗效。

[参考文献]

- [1] 刘月环,陆洋,杜守颖. 宣痹凝胶贴膏剂有效成分的透皮行为研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9):1202.
- [2] 吴伟,崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学·药学分册, 2000, 27(5):292.
- [3] 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.
- [4] 甘良春,侯世祥,毕岳琦. 星点设计-效应面法优化丹参酮II_A纳米粒的制备工艺[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(10):758.
- [5] Bijay K P, Nirmal M, Tuan H T, et al. Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment[J]. Chem Pharm Bull, 2012, 60(11):1409.
- [6] 徐本亮,王冰,浦益琼. 星点设计-效应面法优化丹皮酚片剂处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17):56.
- [7] 白艳杰,孙国祥,王平. 星点设计-效应面法优化小檗碱 β -环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4):63.
- [8] Fazli N, Zafar I, Jamshaid A K, et al. Development and evaluation of diclofenac sodium thermoreversible subcutaneous drug delivery system[J]. Inter J Pharm, 2012, 439(1):121.
- [9] 张永强. 止痛贴膏剂的制备工艺及质量标准研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2008.
- [10] 桂彬,林巧平,许向阳. 影响亲水凝胶骨架系统中药物释放的因素[J]. 药学进展, 2012, 36(5):216.
- [11] 张兆旺. 中药药剂学专论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:385.

[责任编辑 全燕]