

工艺变更对祖师麻关节止痛膏体外释放及经皮渗透的影响

杜茂波¹, 毛著鸿², 沈硕¹, 姚瑶¹, 何爱萍¹, 王家强², 曹文通², 刘淑芝^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 甘肃泰康制药有限责任公司, 兰州 733000)

[摘要] 目的:考察祖师麻关节止痛膏生产工艺由溶剂法改成热压法后对产品体外动力学行为的影响。方法:采用溶剂法和热压法制备3批中试以上规模的样品,采用改良 Franz 扩散池法考察祖师麻关节止痛膏中指标成分(祖师麻甲素、水杨酸甲酯)的体外释放和经皮渗透情况。结果:溶剂法样品中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的质量分别为73.72,494.67 μg/贴;热压法样品中二者质量则分别为159.21,2 638.99 μg/贴。溶剂法样品中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的24 h平均累积释放量分别为2.04,12.21 μg;热压法样品中二者的24 h平均累积释放量分别为2.16,36.24 μg。溶剂法样品中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的24 h平均累积透过量分别为0.38,2.79 μg;热压法样品中二者的24 h平均累积透过量分别为0.40,7.49 μg。热压法样品中祖师麻甲素的24 h累积释放量、累积透过量与溶剂法样品接近,无统计学差异;热压法样品中水杨酸甲酯的24 h累积释放量、累积透过量显著高于溶剂法样品($P<0.05$)。结论:热压法对祖师麻关节止痛膏中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的保留优于溶剂法,工艺变更对该制剂中祖师麻甲素体外动力学影响不显著,但由溶剂法改成热压法后,祖师麻关节止痛膏中水杨酸甲酯具有更高的累积释放量和累积透过量。

[关键词] 祖师麻关节止痛膏; 祖师麻甲素; 水杨酸甲酯; 体外释放; 经皮渗透; 工艺变更; 动力学行为

[中图分类号] R22;R94;R28 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0135-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202151

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200826.1318.001.html>

[网络出版日期] 2020-8-26 14:23

Effect of Process Change on *in Vitro* Release and Percutaneous Penetration of Zushima Guanjie Zhitong Gao

DU Mao-bo¹, MAO Zhu-hong², SHEN Shuo¹, YAO Yao¹, HE Ai-ping¹,
WANG Jia-qiang², CAO Wen-tong², LIU Shu-zhi^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Gansu Taikang Pharmaceutical Co. Ltd., Lanzhou 733000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of the production process of Zushima Guanjie Zhitong Gao from solvent method to hot-pressed method on *in vitro* kinetic behavior of this preparation. **Method:** Solvent and hot-pressed methods were used to prepare three batches of samples above pilot scale, and *in vitro* release and percutaneous penetration of the index components (7,8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate) in Zushima Guanjie Zhitong Gao were investigated by modified Franz diffusing cells. **Result:** The contents of 7,8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate in Zushima Guanjie Zhitong Gao prepared by solvent method were 73.72, 494.67 μg/patch, and their contents in hot-pressed method samples were 159.21, 2 638.99 μg/patch, respectively. In the solvent method samples, the average cumulative release amounts of 7,8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate in 24 h were 2.04, 12.21 μg, and their average cumulative release amounts in 24 h of hot-pressed method samples were 2.16, 36.24 μg, respectively. In the solvent method samples, the average

[收稿日期] 20200629(010)

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ13-YQ-052);国家非物质文化遗产项目[IX-4(1)]

[第一作者] 杜茂波,博士,助理研究员,从事中药制剂及外用新剂型研究,E-mail:mbdu@icmm.ac.cn

[通信作者] *刘淑芝,研究员,博士生导师,从事中药制剂及外用新剂型研究,E-mail:liushuzhi2004@sina.com

cumulative permeation amounts of 7, 8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate in 24 h were 0.38, 2.79 μg , and they were 0.40, 7.49 μg in hot-pressed method samples. The cumulative release and permeation amounts in 24 h of 7, 8-dihydroxycoumarin in the hot-pressed method samples were basically the same as those of the solvent method samples, but the cumulative release and permeation amounts in 24 h of methyl salicylate in the hot-pressed method samples were significantly higher than those of the solvent method samples ($P < 0.05$).

Conclusion: The retention of 7, 8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate by hot-pressed method is better than that of the solvent method. The process change has no significant effect on the *in vitro* kinetics of 7, 8-dihydroxycoumarin in Zushima Guanjie Zhitong Gao, however, after the change from the solvent method to the hot-pressed method, the methyl salicylate in this preparation has a higher cumulative release and permeation amounts.

[Key words] Zushima Guanjie Zhitong Gao; 7, 8-dihydroxycoumarin; methyl salicylate; *in vitro* release; percutaneous penetration; process change; dynamic behavior

祖师麻关节止痛膏属于橡胶贴膏,由祖师麻、樟脑、冰片、薄荷脑、水杨酸甲酯、苯海拉明、二甲苯麝香组成。基质辅料为天然橡胶、汽油、氧化锌、松香、凡士林、羊毛脂,布为被衬材料,盖衬为瓦楞塑料。具有祛风除湿、活血止痛的功效,临床用于风寒湿痹、瘀血痹阻经脉。

祖师麻关节止痛膏目前采用溶剂法工艺生产,即基质制备采用120号溶剂汽油浸泡天然橡胶,使天然橡胶软化。待膏料制备好并进行涂膏后,通过烘道烘干使汽油挥发。鉴于溶剂法工艺生产过程中使用溶剂汽油,静电极易引发汽油爆燃乃至爆炸等安全事故,且汽油挥发造成环境污染,存在严重的安全隐患和环保风险,以及在汽油回收过程中可能造成挥发性成分的损失。为彻底消除产品生产过程中存在的一些问题,拟对产品生产工艺进行变更研究,采用橡胶膏剂热压法生产工艺替代原溶剂法生产工艺。

祖师麻关节止痛膏收载于《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》第十八册(保护品种分册二)中(标准号WS3-B-3455-98),但并未规定含量测定指标。其处方由祖师麻提取物及中药单体两部分,研究将从这两部分中各选一个成分作为指标成分。查找2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)中与祖师麻相关的剂型后发现收载的祖师麻片中规定的指标成分为祖师麻甲素,参照此确定祖师麻提取物部分的评价指标成分为祖师麻甲素。祖师麻关节止痛膏单体部分中水杨酸甲酯的用量最多,且2020年版《中国药典》收载的贴膏剂品种中含有水杨酸甲酯且规定含量测定的一般都会选择水杨酸甲酯,如关节止痛膏、活血止痛膏,因此,选择水杨酸甲酯作为单体部分的评价指标。

基于此,本实验采用了2种工艺制备祖师麻关节止痛膏,拟考察工艺变更对其指标成分保留及体外释放、体外经皮渗透的影响,为祖师麻关节止痛膏工艺变更的必要性和合理性提供数据支撑。

1 材料

2695型高效液相色谱仪[美国Waters公司,包括二极管阵列检测器(DAD),Empower 3色谱工作站],BSA224S CW型电子分析天平(德国赛多利斯公司),TK-20型透皮扩散实验仪(上海锴凯科技贸易有限公司),Z92-B型多功能搅拌器(天津利华仪器厂)。

祖师麻甲素、水杨酸甲酯对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为110707-201614,110900-201607,纯度均 $\geq 98\%$),聚乙二醇400(PEG400)和十二烷基硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为20180917,F20110331),水为娃哈哈纯净水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。祖师麻关节止痛膏样品由甘肃泰康制药有限责任公司提供,3批采用溶剂法制备的样品批号分别为20181009,20181110,20181111;3批采用热压法制备的样品批号分别为20190301,20190302,20190303。

小鼠由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,SPF级昆明种雄性小鼠,体质量(16 ± 1) g,合格证号SCXK(京)-2019-0004,本文所涉及的动物实验经中国中医科学院中药研究所实验动物伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 样品制备 3批大生产产品采用现行溶剂法工艺(以下简称工艺I)生产;3批中试样品采用热压法工艺(以下简称工艺II)生产。

2.1.1 工艺I(溶剂法) 取祖师麻药材进行净制,

切割,烘干,粉碎成粗粉,加乙醇渗漉提取,减压浓缩制成流浸膏;取天然橡胶炼制后加入120号溶剂汽油浸泡并溶胀成凝胶状后,置打胶机中搅拌均匀,加入凡士林、羊毛脂、松香、氧化锌等基质辅料,继续搅拌至均匀后加入祖师麻流浸膏及其他处方原料,搅拌混合使之成为均匀膏料,经过滤后置涂胶机上涂膏、烘干、分条、盖衬、收卷,切片后进行分拣、内包装、外包装,即可。

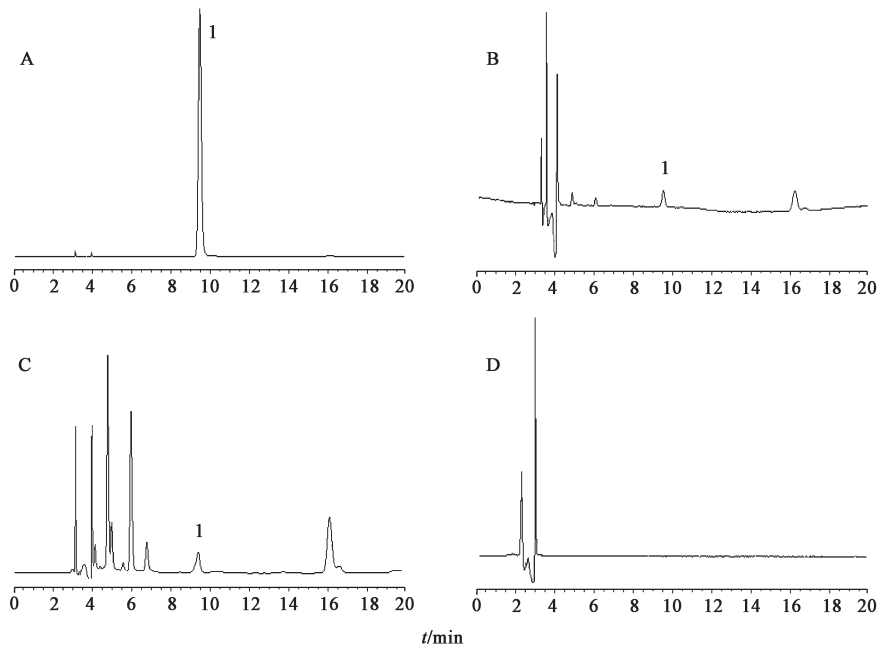
2.1.2 工艺Ⅱ(热压法) 将祖师麻药材净制,切割,烘干,粉碎成粗粉后加乙醇渗漉提取,浓缩制成流浸膏;将天然橡胶炼制后置捏合机中,充分搅拌捏合使之成团块状后加入凡士林、羊毛脂捏合并进行混炼使之均匀,加入松香、祖师麻流浸膏及其他处方原料,搅拌捏合均匀,加入氧化锌,反复搅拌捏

合使之成为均匀膏料,经过滤后置涂胶机上涂膏、分条、盖衬、收卷,切片后进行分拣、内包装、外包装,即可。

2.2 离体鼠皮的制备^[1] 将小鼠断颈处死,用适量脱毛剂将小鼠毛小心脱去,用生理盐水冲洗干净,剪下皮肤,小心剥离脂肪层,选取完整的皮肤,用滤纸吸干水分,冷冻保存。

2.3 指标成分含量测定的方法学考察

2.3.1 祖师麻甲素含量测定的色谱条件 Agilent HC-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1%磷酸溶液(18:82),检测波长324 nm,柱温30 °C,流速1.0 mL·min⁻¹。在上述色谱条件下,祖师麻甲素与其他组分色谱峰均达到了基线分离,且空白接收液无干扰,见图1。



A. 对照品; B. 透皮样品; C. 贴剂样品; D. 空白样品(图2同); 1. 祖师麻甲素

图1 祖师麻关节止痛膏中祖师麻甲素含量测定的HPLC

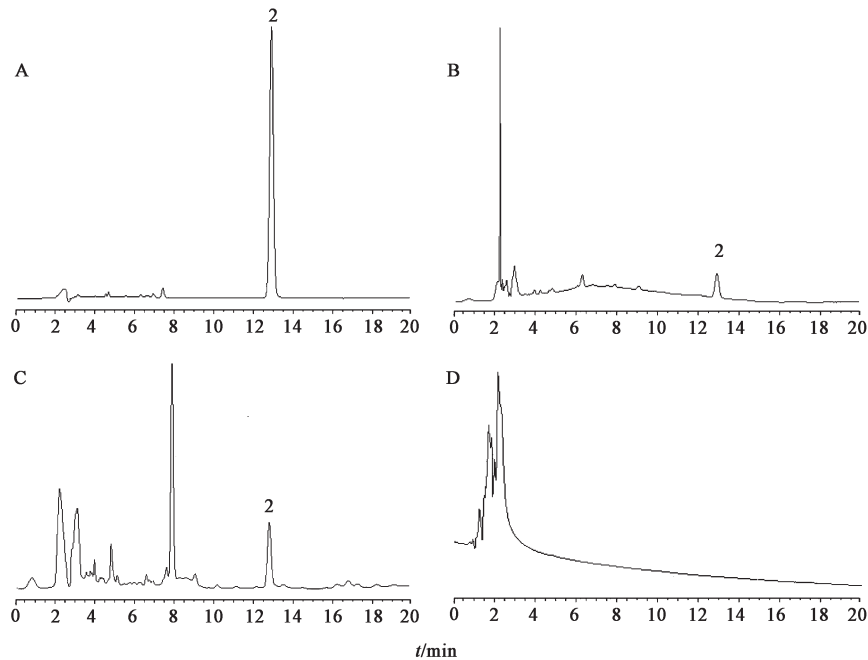
Fig. 1 HPLC chromatograms of 7,8-dihydroxycoumarin in Zushima Guanjie Zhitong Gao

2.3.2 水杨酸甲酯含量测定的色谱条件 Agilent HC-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1%磷酸溶液(45:55),检测波长237 nm,柱温30 °C,流速1.0 mL·min⁻¹。在上述色谱条件下,水杨酸甲酯与其他组分色谱峰均达到了基线分离,且空白接收液无干扰,见图2。

2.3.3 对照品溶液的制备 取祖师麻甲素对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含对照品40.00 μg的溶液,即得。取水杨酸甲酯对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含47.20 μg的溶液,即得。

2.3.4 供试品溶液的制备 分别取祖师麻关节止痛膏溶剂法样品、热压法样品各1贴,去掉盖衬,精密称定,剪成小条,置于100 mL锥形瓶中,精密加入甲醇100 mL,称定质量,水浴回流提取2 h,放冷,称定质量,加甲醇补足减失的质量,过滤,取续滤液过0.22 μm微孔滤膜,待测。体外释放度样品直接过0.22 μm微孔滤膜后即可进样测定。透皮样品经40 °C水浴浓缩(浓缩标准为最适浓缩体积,最少浓缩时间)后加甲醇定容至相应体积,过0.22 μm微孔滤膜,待测。

2.3.5 线性关系考察 取40 mg·L⁻¹祖师麻甲素的



2. 水杨酸甲酯

图2 祖师麻关节止痛膏中水杨酸甲酯含量测定的HPLC

Fig. 2 HPLC chromatograms of methyl salicylate in Zushima Guanjie Zhitong Gao

对照品溶液适量,加甲醇稀释,得质量浓度分别为40,20,10,5,1 mg·L⁻¹的系列对照品溶液,得到标准曲线1;另加甲醇稀释成质量浓度分别为0.80,0.40,0.20,0.10,0.02 mg·L⁻¹的系列对照品溶液,得到标准曲线2。按2.3.1项下条件测定,进样10 μL,记录峰面积,以祖师麻甲素进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线1,得到回归方程 $Y=49\ 064X-7\ 380.8$ ($R^2=0.999\ 3$),线性范围0.01~0.40 μg;标准曲线2回归方程为 $Y=63\ 684X+1\ 775.5$ ($R^2=0.999\ 9$),线性范围0.000 2~0.008 μg。取47.2 mg·L⁻¹水杨酸甲酯对照品溶液适量,加甲醇稀释,得质量浓度分别为47.20,23.60,11.80,5.90,1.00 mg·L⁻¹的对照品溶液,绘制标准曲线1;另加甲醇稀释成质量浓度分别为0.944,0.472,0.236,0.118,0.02 mg·L⁻¹的对照品溶液,绘制标准曲线2。按2.3.2项下色谱条件测定,进样量10 μL,记录峰面积,以水杨酸甲酯质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线1,得到回归方程 $Y=60\ 705X+2\ 073.7$ ($R^2=0.999\ 5$),线性范围0.01~0.472 μg;标准曲线2的回归方程为 $Y=71\ 308X+77.649$ ($R^2=0.999\ 3$),线性范围0.000 2~0.009 44 μg。

2.3.6 精密度试验 精密吸取祖师麻甲素和水杨酸甲酯对照品溶液适量,分别按2.3.1和2.3.2项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积,计算祖师麻甲素和水杨酸甲酯峰面积的RSD分别为1.8%,0.6%,

表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取同一份体外释放度样品作为供试品溶液,分别于制备后0,2,4,6,8,12,24 h按2.3.1和2.3.2项下色谱条件测定,记录峰面积,计算祖师麻甲素和水杨酸甲酯峰面积的RSD分别为2.4%,0.4%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.8 重复性试验 取某一体外释放度样品适量,按2.3.4项下方法平行制备6份供试品溶液,按2.3.1和2.3.2项下色谱条件测定,记录峰面积,计算祖师麻甲素、水杨酸甲酯的平均质量浓度分别为1.35,15.25 mg·L⁻¹,RSD依次为2.7%和0.5%,说明该方法重复性良好。

2.3.9 加样回收率试验 精密量取6份已知指标成分含量的体外释放度样品,分别置于量瓶中,按1:1的比例加入对照品,混匀,用接收液定容,按2.3.4项下方法制备供试品溶液,按2.3.1和2.3.2项下色谱条件测定,计算回收率,结果祖师麻甲素、水杨酸甲酯的平均回收率分别为100.10%,99.50%,RSD依次为1.9%和1.3%,表明该方法的准确度良好。

2.4 样品测定 取祖师麻关节止痛膏样品适量,按2.3.4项下方法制备供试品溶液,按2.3.1和2.3.2项下色谱条件测定,结果见表1。

2.5 体外释放度试验^[2-4] 采用改良Franz扩散池,将祖师麻关节止痛膏样品紧密贴在半透膜上,固定于释放池与接收池之间,向接收池中准确加入接受

表1 祖师麻关节止痛膏样品中指标成分的含量

Table 1 Contents of 7,8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate in Zushima Guanjie Zhitong Gao $\mu\text{g}/\text{贴}$

样品批号	祖师麻甲素	水杨酸甲酯
20181009	77.50	493.57
20181110	74.64	496.19
20181111	69.03	494.25
20190301	158.69	2 654.41
20190302	154.65	2 637.30
20190303	164.29	2 625.27

液8 mL,排净气泡。扩散池有效扩散面积3.14 cm²,磁力搅拌器转速400 r·min⁻¹,水浴温度(32.5±0.2) °C,分别0.5,1,2,4,8,12,24 h取样,取样时将

接收液全部取出,同时补加同样体积的新鲜接收液。祖师麻甲素为指标时的接收液为乙醇-0.5%十二烷基硫酸钠溶液(3:7),水杨酸甲酯为指标时的接收液为PEG400-95%乙醇-水(3:3:4)。

2.5.1 祖师麻甲素 按照2.5项下方法进行体外释放试验,按照2.3.1项下色谱条件测定各指标成分的含量,计算按工艺I和工艺II制备的祖师麻关节止痛膏样品中祖师麻甲素的24 h平均累积释放量分别为2.04,2.16 μg ,详见表2。采用SAS 8.0软件进行*t*检验统计分析,发现工艺II样品中祖师麻甲素的24 h累积释放量与工艺I样品基本一致,无统计学差异,说明工艺改变对祖师麻甲素体外释放影响较小。

表2 祖师麻关节止痛膏中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的体外释放情况($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 *In vitro* release of 7,8-dihydroxycoumarin and methyl salicylate in Zushima Guanjie Zhitong Gao ($\bar{x}\pm s, n=6$) μg

<i>t</i> /h	工艺I样品		工艺II样品	
	祖师麻甲素	水杨酸甲酯	祖师麻甲素	水杨酸甲酯
0.5	0.261 1±0.030 5	2.845 1±0.240 6	0.257 5±0.017 3	8.800 2±0.323 8
1	0.551 0±0.109 7	5.251 1±0.465 4	0.537 8±0.048 6	13.435 8±0.820 1
2	0.838 6±0.136 0	8.324 3±0.487 7	0.812 9±0.083 5	19.821 1±0.764 0
4	1.221 2±0.230 8	10.628 9±0.500 5	1.284 3±0.185 8	26.588 1±1.727 9
8	1.493 9±0.242 8	11.658 1±0.534 5	1.553 5±0.180 2	31.149 4±3.074 2
12	1.779 2±0.253 9	11.962 0±0.548 4	1.836 8±0.203 3	33.239 5±3.638 5
24	2.043 5±0.298 3	12.213 3±0.560 3	2.163 9±0.170 7	36.243 6±4.103 5

2.5.2 水杨酸甲酯 按照2.5项下方法进行体外释放试验,按照2.3.2项下色谱条件测定指标成分含量,计算按工艺I和工艺II制备的祖师麻关节止痛膏样品中水杨酸甲酯的24 h平均累积释放量分别为12.21,36.24 μg ,详见表2。采用SAS 8.0软件进行*t*检验统计分析,结果发现工艺II样品中水杨酸甲酯的24 h累积释放量显著高于工艺I样品,且具有统计学意义($P<0.05$),说明工艺改变对水杨酸甲酯的体外释放影响较大。

2.5.3 释放曲线拟合 依据表2中数据分别以祖师麻甲素、水杨酸甲酯各时间点的累积释放量(Q)对时间(t)进行动力学方程拟合,拟合方程选择零级,一级,Higuchi及Peppas。结果发现工艺I,II样品中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的释放动力学均符合Higuchi方程,2种工艺所制样品的体外释放规律一致,见表3,4。

2.6 体外透皮试验^[5-10] 采用改良Franz扩散池,将祖师麻关节止痛膏样品紧密贴于处理好的小鼠皮肤上,固定于释放池与接收池之间,于接收池中准

表3 祖师麻关节止痛膏中祖师麻甲素的体外释放动力学方程拟合
Table 3 Fitting of *in vitro* release kinetics equation of 7, 8-dihydroxycoumarin in Zushima Guanjie Zhitong Gao

方程	工艺I样品	工艺II样品
零级	$Q=0.068 8t+0.663 4 (R^2=0.788 7)$	$Q=0.074 3t+0.659 8 (R^2=0.800 3)$
一级	$\ln Q=0.065 9t-0.516 7 (R^2=0.573 9)$	$\ln Q=0.069 1t-0.524 7 (R^2=0.583 8)$
Higuchi	$Q=0.421 3t^{1/2}+0.187 9 (R^2=0.934 7)$	$Q=0.453 2t^{1/2}+0.150 5 (R^2=0.941 2)$
Peppas	$\ln Q=0.511 \ln t-0.69 8 (R^2=0.936 5)$	$\ln Q=0.502 9 \ln t+0.550 9 (R^2=0.994 8)$

确加入接受液8 mL,排净气泡,分别于1,2,4,8,12,24 h取样,其他操作及相应参数同2.5项。取样液分别按2.3.1和2.3.2项下色谱条件测定,计算祖师麻甲素和水杨酸甲酯的累积透过量,见表5。采用SAS 8.0进行*t*检验统计分析,结果发现工艺II样品中祖师麻甲素的24 h累积透过量与工艺I样品基本一致,无统计学差异,说明工艺改变对祖师麻甲素体外透皮影响较小;工艺II样品中水杨酸甲酯的

表4 祖师麻关节止痛膏中水杨酸甲酯的体外释放动力学方程拟合
Table 4 Fitting of *in vitro* release kinetics equation of methyl salicylate in Zushima Guanjie Zhitong Gao

方程	工艺 I 样品	工艺 II 样品
零级	$Q=0.312 2t+6.686 0 (R^2=0.511 9)$	$Q=1.023 4t+16.653 0 (R^2=0.683 9)$
一级	$\ln Q=0.041 6t+1.783 3 (R^2=0.408 2)$	$\ln Q=0.046 4t+2.740 3 (R^2=0.550 2)$
Higuchi	$Q=2.076 1t^{1/2}+4.145 1 (R^2=0.715 7)$	$Q=6.465 6t^{1/2}+9.115 0 (R^2=0.863 3)$
Peppas	$\ln Q=0.360 4\ln t+1.619 5 (R^2=0.830 8)$	$\ln Q=0.366 7\ln t+2.603 6 (R^2=0.932 4)$

24 h 累积透过量显著高于工艺 I ($P<0.05$), 说明工艺改变对水杨酸甲酯的体外透皮影响较大。依据表 5 中数据分别以祖师麻甲素、水杨酸甲酯各时间点的累积透过量 Q 对 t 进行动力学方程拟合, 拟合方程选择零级、一级和 Higuchi, 结果发现工艺 I, II 样品中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的释放动力学均符合零级方程, 2 种工艺的体外透皮规律一致, 见表 6。

3 讨论

3.1 接收液考察 在贴膏剂的体外释放或透皮试验中, 接收液应满足漏槽条件才可被选用。接收液 PEG400-95% 乙醇-水(1:3:6) 可达到凝胶贴膏体外释放或透皮要求, 因此, 常选择其作为接收液进行

实验^[1-2, 5, 10]。本研究选择其作为祖师麻关节止痛膏体外试验的接收液, 但结果祖师麻甲素、水杨酸甲酯的体外透皮均不理想, 可能与基质有关。通过对接收液进行筛选, 最终确定了祖师麻甲素的接收液为乙醇-0.5% 十二烷基硫酸钠溶液(3:7)。参考文献[8-12] 并进行预试验确定了水杨酸甲酯的接收液为 PEG400-95% 乙醇-水(3:3:4)。接收液受剂型的影响较大, 需根据基质筛选出适合该剂型的接收液。

3.2 体外释放度试验 采用溶剂法和热压法制备的祖师麻关节止痛膏样品中祖师麻甲素的体外释放均符合 Higuchi 方程; 而其拟合得到的 Peppas 方程中 $0.45 < n < 0.89$ (n 为扩散指数)^[13-14], 说明其释放受到扩散和骨架溶蚀的双重作用。溶剂法样品和热压法样品中祖师麻甲素的累积释放量基本一致, 且热压法样品中祖师麻甲素的含量高于溶剂法样品中, 说明骨架溶蚀抵消掉了浓度梯度产生的影响, 骨架溶蚀在祖师麻甲素的释放中起主要作用。溶剂法和热压法制备的祖师麻关节止痛膏样品中水杨酸甲酯的释放均符合 Higuchi 方程; 而其拟合得到的 Peppas 方程中 $n < 0.45$, 说明其释放行为为 Fick 扩散, 浓度梯度是影响其释放的主要原因。

3.3 体外透皮试验 影响透皮试验结果的因素较多, 如成分含量高低、处方中具有促渗作用的成分

表5 祖师麻关节止痛膏中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的体外透皮情况($\bar{x} \pm s, n=6$)

t/h	工艺 I 样品		工艺 II 样品	
	祖师麻甲素	水杨酸甲酯	祖师麻甲素	水杨酸甲酯
1	0.033 6±0.003 9	0.116 9±0.020 4	0.029 8±0.002 6	0.202 8±0.040 9
2	0.070 6±0.014 8	0.231 9±0.041 0	0.063 9±0.014 8	0.390 8±0.084 3
4	0.106 6±0.020 2	0.592 6±0.063 3	0.097 9±0.013 7	1.464 7±0.234 7
8	0.190 5±0.029 0	1.065 7±0.089 2	0.219 1±0.038 5	2.510 2±0.327 4
12	0.235 0±0.028 3	1.504 2±0.082 0	0.265 3±0.036 4	3.374 5±0.375 7
24	0.378 5±0.028 7	2.791 7±0.135 7	0.404 8±0.040 4	7.493 7±0.494 8

表6 祖师麻关节止痛膏中2个指标成分的经皮渗透动力学方程拟合

Table 6 Fitting of percutaneous kinetics equation of two index components in Zushima Guanjie Zhitong Gao

成分	拟合方程	工艺 I 样品		工艺 II 样品	
		祖师麻甲素	水杨酸甲酯	祖师麻甲素	水杨酸甲酯
祖师麻甲素	零级	$Q=0.014 5t+0.045 5 (R^2=0.996 1)$	$Q=0.0162t+0.426 (R^2=0.991 6)$		
	一级	$\ln Q=0.000 1t-2.825 8 (R^2=0.776 6)$	$\ln Q=0.099 0t-2.897 4 (R^2=0.754 8)$		
	Higuchi	$Q=0.087 8t^{1/2}-0.059 4 (R^2=0.974 9)$	$Q=0.098 6t^{1/2}-0.076 3 (R^2=0.953 3)$		
水杨酸甲酯	零级	$Q=0.115 6t+0.067 7 (R^2=0.995 4)$	$Q=0.312 4t-0.082 6 (R^2=0.994 2)$		
	一级	$\ln Q=0.121 8t-1.474 4 (R^2=0.778 2)$	$\ln Q=0.138 3t-0.842 3 (R^2=0.764 5)$		
	Higuchi	$Q=0.685 6t^{1/2}-0.732 8 (R^2=0.980 9)$	$Q=1.828 5t^{1/2}-2.183 2 (R^2=0.954 5)$		

(樟脑、冰片、薄荷脑)等,本文关注的是祖师麻关节止痛膏2种工艺对透皮造成的整体影响,故而对具体因素不作分析。本文研究结果发现,热压法制备的祖师麻关节止痛膏样品中祖师麻甲素的累积透过量与溶剂法接近;而水杨酸甲酯的累积透过量则高于溶剂法,这可能与工艺、成分性质及含量高低等有关,是多因素综合作用后形成的整体影响。此外,2种工艺中祖师麻甲素、水杨酸甲酯的体外释放规律均符合零级方程,说明皮肤屏障仍然对其经皮渗透有重要影响。

3.4 热压法工艺 本文对比了溶剂法与热压法2种工艺制备的祖师麻关节止痛膏中指标成分祖师麻甲素、水杨酸甲酯的保留及体外动力学情况,结果表明热压法较溶剂法对成分具有更好的保留,累积释放量和累积透过量也更高;此外,热压法消除了溶剂法在生产过程中存在的安全隐患和环保风险,提示祖师麻关节止痛膏生产工艺由溶剂法变更为热压法具有一定的可行性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 杜茂波. 萸连巴布膏的药学研究与评价[D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.

[2] 杜茂波, 吴志成, 刘淑芝, 等. 冠心凝胶膏剂的体外释放和透皮吸收评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 43-45.

[3] 姚瑶, 冯伟红, 王岚, 等. 活血止痛纳米凝胶贴膏经皮渗透特性及药效评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2): 70-75.

[4] 何爱萍, 易红, 冯伟红, 等. 活血止痛微乳凝胶剂的体

外释放和透皮吸收评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 17-21.

[5] 鲍艳举, 杜茂波, 刘淑芝, 等. 消癥止痛凝胶膏剂经皮渗透性研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3907-3909.

[6] 张鹰, 刘新国, 熊鑫, 等. 跌打万花巴布剂的经皮渗透研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 723-727.

[7] 邹玉繁, 汪小根. 跌打止痛巴布剂体外透皮吸收实验[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(11): 1327-1329.

[8] 李璐, 周建明, 杨一帆, 等. 复方南星止痛膏活性成分在不同接收介质中的透皮扩散行为比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 1-7.

[9] 黎迎, 杜守颖, 陆洋, 等. 复方南星止痛凝胶膏剂的透皮特性及水杨酸甲酯在其处方中的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 58-61.

[10] 杜茂波, 刘淑芝, 李曼玲, 等. 萸连巴布剂体外释放和透皮行为的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(8): 969-972.

[11] 汪盛梅, 吴晓晴, 桂双英. 水杨酸甲酯六角相液晶的处方筛选与体外透皮研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(5): 811-815.

[12] 崔黎丽, 江键, 张利, 等. 驻极体促进水杨酸甲酯的体外透皮释药[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(5): 20-22.

[13] 杜茂波, 刘淑芝, 梁丽娜, 等. 川芎眼用微乳原位凝胶与普通原位凝胶的制剂学表征及组织分布比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 151-155.

[14] 杜茂波, 刘亚梅, 何爱萍, 等. 川芎眼用微乳原位凝胶的流变学及释放动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 23-27.

[责任编辑 刘德文]