

中药骨伤凝胶贴剂的经皮渗透性研究

李莉^{1a}, 顾相帅^{1a}, 乔芳霞^{1a}, 牛阳^{1b}, 马英锋^{1b}, 张金玉², 杨建宏^{1a*}(1.宁夏医科大学, a.药学院, b.宁夏少数民族医药现代化教育部重点实验室, 银川 750001; 2.吴忠马莲渠张氏医院, 宁夏 吴忠 750021)

摘要: 目的 探讨药粉目数及透皮吸收促进剂对中药骨伤凝胶贴剂经皮渗透作用的影响。方法 以羟基红花黄色素 A 和血竭素为评价指标, 采用桨碟法评价凝胶贴剂的体外释放行为, 采用 Franz 扩散池法考察药粉目数及透皮吸收促进剂对凝胶贴剂透皮吸收的影响。结果 与氮酮和薄荷脑相比, 肉豆蔻酸异丙酯对于羟基红花黄色素 A 和血竭素的促渗作用最好, 其最佳用量为 3%, 200 目的药粉相对于 80 目在体外释放及有效成分的经皮吸收方面没有明显影响。结论 药粉目数对凝胶贴剂经皮渗透作用的影响不显著, 肉豆蔻酸异丙酯透皮吸收促进剂能显著提高凝胶贴剂的透皮吸收。

关键词: 凝胶贴剂; 体外释放; 经皮渗透; 透皮吸收促进剂; 药粉目数

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)08-1048-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.007

引用本文: 李莉, 顾相帅, 乔芳霞, 等. 中药骨伤凝胶贴剂的经皮渗透性研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1048-1053.

Research on the Transdermal Permeability of the Traditional Chinese Medicine Gushang Gel Patch

LI Li^{1a}, GU Xiangshuai^{1a}, QIAO Fangxia^{1a}, NIU Yang^{1b}, MA Yingfeng^{1b}, ZHANG Jinyu², YANG Jianhong^{1a*}
(1.Ningxia Medical University, a.School of Pharmacy, b.Key Laboratory of Ningxia Ethnomedicine Modernization, Ministry of Education, Yinchuan 750001, China; 2.Wuzhong Malianqu Zhang's Hospital, Wuzhong 750021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of the powder mesh and the percutaneous absorption enhancer on the percutaneous penetration of the traditional Chinese medicine Gushang gel patch. **METHODS** Using hydroxysafflor yellow A and dracorhodin as evaluation indicators, the paddle method was used to evaluate the *in vitro* release behavior of the gel patch, and the Franz diffusion cell method was used to investigate the effect of powder mesh and transdermal absorption enhancers on the transdermal absorption of gel patch. **RESULTS** Compared with azone and menthol, isopropyl myristate had the best penetration promoting effect on hydroxysafflor yellow A and dracorhodin. The optimal dosage was 3%, 200 mesh powder had no significant effect on the *in vitro* release and transdermal absorption of active components compared with 80 mesh powder. **CONCLUSION** The powder mesh has no significant effect on the transdermal penetration of the gel patch whereas the transdermal absorption enhancer of isopropylmyristate can improve the transdermal absorption of the gel patch obviously.

KEYWORDS: gel patch; *in vitro* release; transdermal penetration; transdermal absorption enhancer; powder mesh

中药骨伤方为传统用方, 由红花、丹参、血竭、海螵蛸等 10 余味中药组成, 具有活血止痛、接骨续筋的功效^[1]。临床上常以软膏的形式给药, 存在容易污染衣物、使用不便、黏附力差等问题。因此需要运用先进成熟的新技术、新工艺、新剂型把传统的外用剂型进行改进, 提升传统配方药物中各种有效成分的透皮吸收效果, 避免原有剂型的缺陷。前期课题组以中药骨伤方为基础, 开发新型透皮制剂——凝胶贴剂, 它具有载药量大、保湿性强、使用方便、可以反复揭贴等优点^[2], 为临床制剂开发提供了一定参考。但中药成分复杂、分子量大, 其有效成分不仅受到皮肤屏障的限制, 而且取决于药物从制剂中的释放行为^[3], 因此选择合适的基质与载药方式对有效成分的经皮渗透至关重要。故本研究在前期研究的基础上, 评

价了中药骨伤凝胶贴剂的体外释放行为, 并着重考察不同药粉目数和剂型的体外经皮渗透效果以及不同透皮吸收促进剂的促渗效果, 以期对相关经皮给药制剂研发提供参考依据。

1 材料与仪器

清洁级 ICR 小鼠, ♂, 体质量(25±2)g, 由宁夏医科大学实验动物中心提供, 生产许可证号: SCXK(宁)2020-0001。所有动物按照国家规定的《实验动物管理办法》中实验动物使用准则进行使用, 并得到了宁夏医科大学动物实验伦理委员会的批准, 使用许可证号: SYXK(宁)2020-0001。

中药骨伤凝胶贴剂(宁夏医科大学药学院自制制剂, 批号: 201905); 中药骨伤软膏剂(宁夏医科大学总医院院内制剂, 批号: 201904; 规格: 每瓶 30 g); 氮酮(湖北科捷制药有限公司); 薄荷脑(上

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2017BY084); 宁夏医科大学特殊人才科研启动项目(XT2015010)

作者简介: 李莉, 女, 硕士, 讲师 E-mail: Lily990126@163.com

*通信作者: 杨建宏, 男, 博士, 教授 E-mail: pharmacy217@163.com

海中泰化学试剂有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(上海源叶生物科技有限公司);羟基红花黄色素 A 对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110811-201707;含量:93.1%);血竭素高氯酸盐对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111637-201810;含量:96.3%);聚丙烯酸钠 NP700(美国 ISP 公司);聚丙烯酸钠 N500(上海冠英生物科技发展有限公司);甘羟铝(酷尔化学科技有限公司);尼泊金甲酯(浙江圣效化学品有限公司);酒石酸(成都华邑药用辅料制造有限公司);吐温 80(天津市大茂化学试剂厂);乙醇(天津市大茂化学试剂厂);磷酸氢二钠(上海广诺化学科技有限公司);磷酸、甲醇、乙腈(色谱纯,美国 Fisher 公司),其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

ABS210S 型分析天平(德国 Sartorius 公司);LC2030C 高效液相色谱仪(日本岛津公司);AT Xtend Semi 自动溶出仪(瑞士 SOTAX 公司);Franz 扩散池(上海黄海药检仪器有限公司);动物剃毛器;pH 计(美国奥豪斯公司)。

2 方法与结果

2.1 中药骨伤凝胶贴剂的制备

将全部中药材粉碎后过 80 目筛或经低温超微粉碎机粉碎 20 min 后过 200 目筛,使用混合机混合 15 min,将聚丙烯酸钠 NP700、甘羟铝和尼泊金甲酯分散到适量的甘油中,搅拌均匀成无颗粒状,随后将酒石酸溶于纯化水中,高速搅拌下加入聚丙烯酸钠 N500、吐温 80,混合 10 min 后加入中药粉搅拌 5 min 至均匀,并与上一步混合搅拌均匀,超声 5 min 除去气泡后涂于无纺布上,室温密封固化 24 h 后盖上防黏层即得。

2.2 羟基红花黄色素 A 和血竭素含量的测定

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取 10 mg 羟基红花黄色素 A 对照品置于 100 mL 量瓶中,用 25% 的甲醇水溶液定容,摇匀,制成 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 羟基红花黄色素 A 对照品储备液备用;精密称取血竭素高氯酸盐对照品 9 mg 置 50 mL 棕色量瓶中,加 3% 磷酸甲醇溶液溶解,并稀释至刻度,摇匀,制成 $130 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血竭素对照品储备液(血竭素质量=血竭素高氯酸盐质量/1.377)备用。

2.2.2 供试品溶液的制备 取中药骨伤凝胶贴剂 1 片,刮下膏体 2 g,剪成小块,分别加入 3% 的磷酸甲醇溶液 45 mL,80% 的丙酮溶液 75 mL,对制剂中的血竭素和羟基红花黄色素 A 进行提取,

60 °C 下超声提取 20 min 后将上清液转移至量瓶中,用 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜过滤,取续滤液既得。

2.2.3 空白基质溶液的制备 取不含药物的空白凝胶贴剂 1 片,刮下 2 g 膏体,分别按“2.2.2”项下的方法制备空白基质溶液,备用。

2.2.4 色谱条件 羟基红花黄色素 A: Diamosil- C_{18} 色谱柱($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$),流动相为 0.7% 磷酸水溶液-甲醇-乙腈(72:26:2),流速为 $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长为 403 nm,进样量为 $10 \mu\text{L}$,柱温为 30 °C。

血竭素: Dimosail- C_{18} 色谱柱($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$),流动相为乙腈-0.05 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠溶液(50:50),流速为 $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长为 440 nm,进样量为 $10 \mu\text{L}$,柱温为 40 °C。

2.2.5 专属性试验 按“2.2.4”项下色谱条件,分别取对照品溶液、供试品溶液、空白基质溶液及溶剂(25% 甲醇、3% 磷酸甲醇)各 $10 \mu\text{L}$ 进样,记录色谱图。结果表明空白溶剂、空白辅料对羟基红花黄色素 A 和血竭素的主峰无干扰。

2.2.6 线性关系考察 羟基红花黄色素 A: 取羟基红花黄色素 A 对照品储备液适量,分别制备成 0.1, 0.5, 1, 2, 5, $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件进样,测得峰面积,进行线性回归,得到回归方程为 $y=33\,726x-2\,615$, $R^2=0.999\,7$,表明羟基红花黄色素 A 在 $0.1\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

血竭素: 取血竭素对照品储备液适量,分别制备成含量为 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件进样,测得峰面积,进行线性回归,得回归方程为 $y=21\,520x-284$, $R^2=0.999\,0$,表明血竭素在 $0.1\sim 5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.2.7 仪器精密度试验 取“2.2.6”项下 $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的羟基红花黄色素 A 和血竭素对照品溶液,连续进样测定 6 次,计算 RSD 值,测得羟基红花黄色素 A 和血竭素的 RSD 值分别为 0.43% 和 0.66%,均 < 2%,表明仪器精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 取供试品溶液按“2.2.4”项下色谱条件分别于 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样测定,记录峰面积,结果显示羟基红花黄色素 A 和血竭素峰面积 RSD 分别为 0.65% 和 0.27%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 重复性试验 取同一批中药骨伤凝胶贴

剂,按“2.2.2”项下方法平行配制 6 份制剂供试品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件下进样测定,测得羟基红花黄色素 A 和血竭素含量的 RSD 分别为 1.80%和 1.62%,表明该方法重复性良好。

2.2.10 加样回收率试验 称取中药骨伤凝胶贴剂 1.8 g,按“2.2.2”项下方法配制供试品溶液,进样测定,确定浓度后,配制 9 份样品相同浓度的供试品溶液,每 3 个为一组分别加入羟基红花黄色素 A 对照品溶液($0.396 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)和血竭素对照品溶液($0.147 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)0.5, 1, 1.5 mL,摇匀,测定并计算回收率,结果表明羟基红花黄色素 A 的回收率在 95.2%~104.3%,RSD<3%;血竭素的回收率在 95.2%~112.4%,RSD<3%,方法回收率良好。

2.3 数据分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行实验数据分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示($n=6$)。组间比较采用 ANOVA 检验差异的统计学意义, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2.4 体外释放行为的评价^[4]

采用桨碟法测定中药骨伤凝胶贴剂的释放度,将裁剪后的透皮贴剂固定于碟片上,溶出面朝上,保持平整,再将网碟水平放置于溶出杯底部,与桨底旋转面平行。转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,控制温度(32 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,计时。于设定的时间点 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 吸取 5 mL 接收液,同时补加同体积的新鲜接收液,用 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜过滤,用高效液相色谱仪进样分析,测定药物浓度,计算指标成分羟基红花黄色素 A 和血竭素的累积释放量($n=6$),结果见图 1。

由图 1 可知,羟基红花黄色素 A 的体外释放在 24 h 时达到 80%左右,血竭素仅达到 40%左右,羟基红花黄色素 A 的体外释放明显高于血竭素,主要是由于血竭素为脂溶性成分,其溶出速率较慢。对 2 种药物的溶出曲线进行 Ritger-Peppasde 模型拟合,结果表明羟基红花黄色素 A 的 2 条释放曲线与 Ritger-Peppas 拟合效果差, R^2 仅为 67%左右;血竭素的释放曲线与 Ritger-Peppas 拟合效果较好,80 目凝胶贴剂中血竭素释放曲线的拟合方程为 $y=5.26x^{0.63}$, $R^2=0.96$,200 目凝胶贴剂中血竭素释放曲线的拟合方程为 $y=6.72x^{0.57}$, $R^2=0.96$,表明血竭素从凝胶贴剂中的释放机制为药物扩散和骨架材料溶蚀^[5]。200 目微粉的药物体外释放速

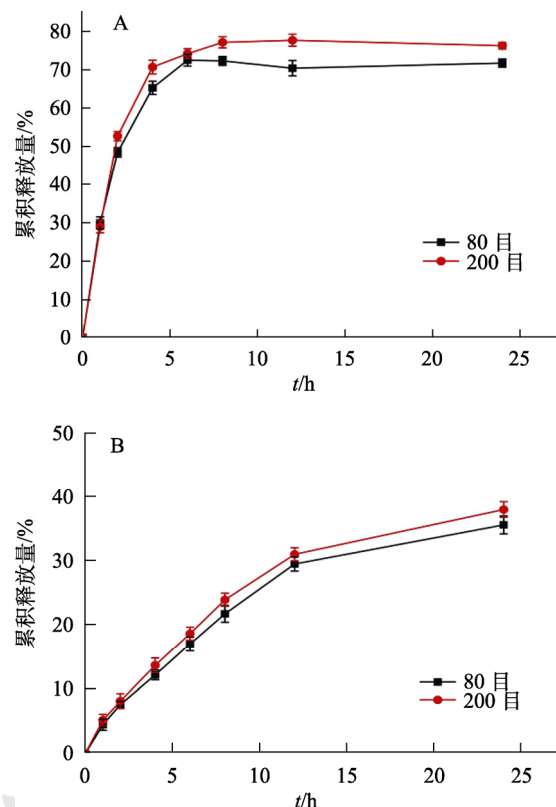


图 1 不同载药目数的凝胶贴剂的体外释放曲线

A-羟基红花黄色素 A; B-血竭素。

Fig. 1 Drug release profiles of cataplasms with different meshes

A-hydroxysafflower yellow A; B-dextrin.

率略高于 80 目微粉,但是没有明显差异,且羟基红花黄色素 A 和血竭素的释放在达到一定时间之后均出现一定的下降,可能是由于此凝胶贴剂的中药成分复杂,且凝胶贴剂具有较大的粘性,导致羟基红花黄色素 A 和血竭素释放不完全。

2.5 体外透皮试验

2.5.1 透皮接收液的选择 选用接近真皮层下体液 pH 7.4 的 PBS 缓冲液作为接收液,但考虑到指标成分中血竭素为脂溶性成分,在 pH 7.4 的缓冲溶液中的渗透量难以达到仪器检测限浓度,因此选用含低浓度(30%)乙醇 PBS 缓冲液作为透皮接收液。

2.5.2 离体鼠皮的制备 取 ICR 小鼠,体质量(25 ± 2)g,脱颈处死后剪下腹部皮肤,涂抹 8%的硫化钠溶液脱毛,清洗并去除皮下组织后得到离体鼠皮。

2.5.3 体外透皮试验方法 采用 Franz 扩散池法,上半部分为装置扩散室,下半部分为接收池,有效扩散面积 2.78 cm^2 。将中药骨伤凝胶贴剂贴于鼠皮上,再将鼠皮固定在两部分之间。接收室注满接收液(6.5 mL),排出气泡,使液面完全与皮肤内

层接触。磁力搅拌转速设定 $300\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，控制温度 $(32\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ ，计时。于设定的时间点 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 吸取 1 mL 接收液，同时补加同体积的新鲜接收液，用 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 的滤膜过滤，用高效液相色谱仪进样分析，测定药物浓度，计算单位面积累积渗透量。

2.5.4 药粉目数及剂型的考察 将含有 80 目与 200 目药粉的凝胶贴剂以及载药量相同的软膏剂按照扩散室的面积裁剪一小部分，进行体外皮肤渗透试验，考察不同药粉目数和剂型对制剂中羟基红花黄色素 A 和血竭素的体外透皮吸收影响，经皮渗透曲线见图 2，透皮参数[24 h 累积渗透量 ($Q_{24\text{ h}}$)、稳态流量(J_{ss})和累积渗透率]见表 1。

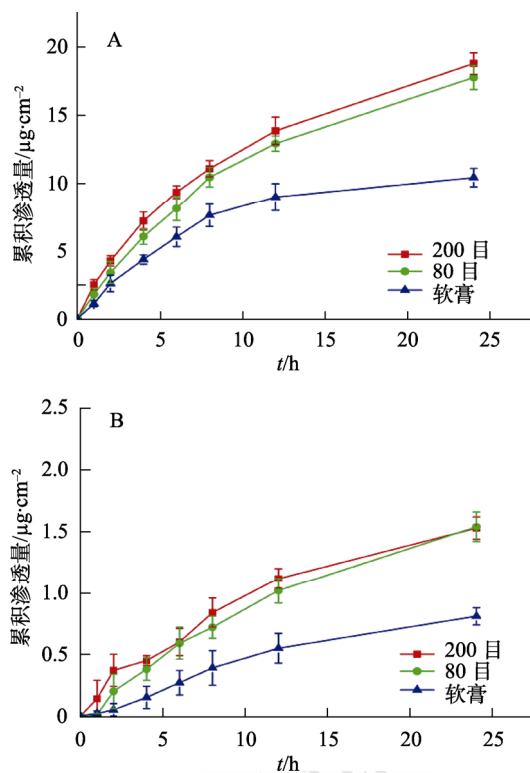


图 2 凝胶贴剂和院内制剂软膏剂经皮渗透曲线对比
A-羟基红花黄色素 A；B-血竭素。
Fig. 2 Comparison of the percutaneous permeability curves of the gel patch and the hospital preparation ointment
A-hydroxysafflower yellow A; B-dresin.

从表 1 和图 2 中可以看出，在 24 h 时过 80 目与过 200 目凝胶贴剂中羟基红花黄色素 A 的累计渗透量分别为 17.73 、 $18.77\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$ ，没有显著性差异；而表 1 中在 24 h 时过 80 目与 200 目凝胶贴剂中羟基红花黄色素 A 的累计渗透率分别为 49.79% 和 52.71% ，采用 ANOVA 进行统计学意义的检验，结果显示 $P<0.05$ ，表明有显著性差异。

表 1 不同制剂的透皮参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Permeation data studies of different formulation ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	指标成分	$Q_{24\text{ h}}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{ss}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	累积渗透率/%
80 目	羟基红花黄色素 A	$17.73\pm0.20^{1)}$	$0.444\pm0.02^{1)}$	$49.79\pm0.67^{1)}$
200 目	羟基红花黄色素 A	$18.77\pm0.34^{1)}$	$0.464\pm0.04^{1)}$	$52.71\pm0.82^{1)}$
软膏组	羟基红花黄色素 A	10.42 ± 0.19	0.162 ± 0.00	29.27 ± 0.33
80 目	血竭素	$1.54\pm0.17^{1)}$	$0.374\pm0.02^{1)}$	$14.27\pm0.23^{1)}$
200 目	血竭素	$1.53\pm0.1^{1)}$	$0.380\pm0.02^{1)}$	$14.18\pm0.19^{1)}$
软膏组	血竭素	0.81 ± 0.07	0.020 ± 0.00	7.51 ± 0.14

注：与软膏组相比，¹⁾ $P<0.05$ ；与 80 目相比，²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with ointment group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with 80 mesh, ²⁾ $P<0.05$.

过 80 目与 200 目药粉凝胶贴剂对比相同载药量的软膏剂，有效成分的透皮吸收量有明显提高 ($P<0.05$)。

2.5.5 透皮吸收促进剂种类的考察 将含有 200 目药粉的凝胶贴剂中分别加入 3% 的氮酮、薄荷脑和肉豆蔻酸异丙酯，按照扩散室的面积裁剪一部分进行体外皮肤渗透试验，考察不同透皮吸收促进剂对制剂中羟基红花黄色素 A 和血竭素的体外透皮吸收的影响。结果见图 3 和表 2。

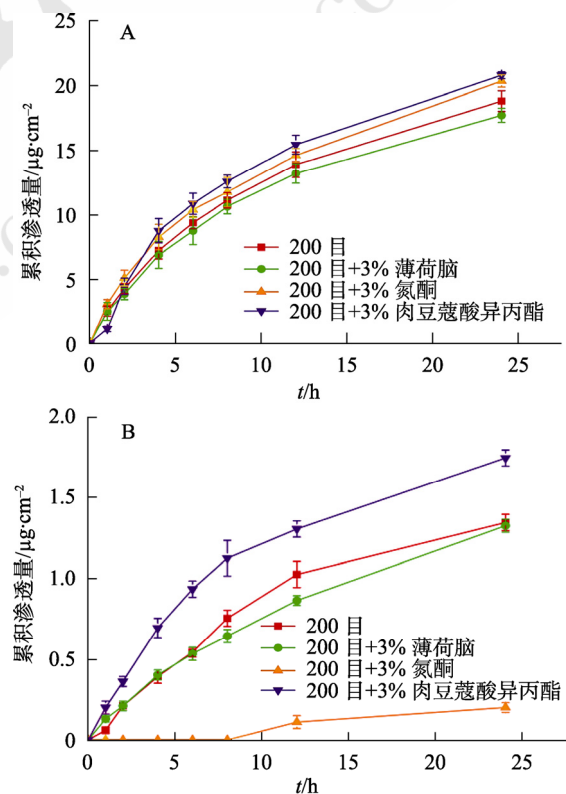


图 3 不同透皮吸收促进剂的经皮渗透曲线
A-羟基红花黄色素 A；B-血竭素。

Fig. 3 Drug permeation profiles of gel patch with different enhancers
A-hydroxysafflower yellow A; B-dresin.

表 2 不同透皮吸收促进剂的透皮参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 2 Permeation data studies of different enhancers($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	羟基红花黄色素 A			血竭素		
	$Q_{24h}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{ss}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	累积渗透率/%	$Q_{24h}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{ss}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	累积渗透率/%
200 目	18.77±0.34	0.464±0.00	52.70±0.76	1.53±0.12	0.038±0.00	14.18±0.36
200 目+3%薄荷脑	17.68±0.54	0.447±0.04	49.64±0.87 ¹⁾	1.32±0.09 ¹⁾	0.041±0.00	12.23±0.21 ¹⁾
200 目+3%氮酮	20.31±0.47 ¹⁾	0.492±0.01	57.03±0.85 ¹⁾	0.20±0.07 ¹⁾	0.011±0.00 ¹⁾	1.85±0.16 ¹⁾
200 目+3%肉豆蔻酸异丙酯	20.76±0.26 ¹⁾	0.495±0.01	58.30±0.61 ¹⁾	2.26±0.04 ¹⁾	0.047±0.01 ¹⁾	20.94±0.24 ¹⁾

注: 与 200 目相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with 200 mesh, ¹⁾ $P<0.05$.

结果表明, 使用不同透皮吸收促进剂对于 2 种有效成分的促渗作用存在明显差异, 其中肉豆蔻酸异丙酯对于 2 种有效成分均具有促进作用, 并且对于制剂的成形性没有干扰, 因此选用肉豆蔻酸异丙酯作为透皮吸收促进剂进行后续研究。

2.5.6 肉豆蔻酸异丙酯用量的考察 将含有 200 目药粉的凝胶贴剂分别加入 1%, 3%和 5%的肉豆蔻酸异丙酯, 按照扩散室的面积裁剪一部分, 进行体外皮肤渗透试验, 考察不同肉豆蔻酸异丙酯用量对凝胶贴剂中羟基红花黄色素 A 和血竭素的体外透皮吸收影响。结果见图 4 和表 3。

结果表明, 3%的用量对于 1%的促渗效果有明显提高, 但是 5%的用量相较于 3%没有明显差异并且凝胶基质产生“出油”现象, 皮肤黏附力下降, 影响贴剂的正常使用, 因此将肉豆蔻酸异丙酯的用量定为 3%。

3 讨论

药物经皮渗透是穿过皮肤的一种给药方式, 然而皮肤结构复杂, 不论是脂溶性还是水溶性成分都会受到角质层、真皮层及皮下组织等结构的多重阻碍, 因此常加入透皮吸收促进剂可逆性地改变皮肤结构, 并降低药物经过皮肤时所受阻, 改善药物渗透性^[6]。透皮吸收促进剂分为多种类型, 常用的种类有氮酮、樟脑、薄荷脑、肉豆蔻酸异丙酯等, 不同种类的促渗效果也不相同, 例如氮酮对水溶性的药物促渗效果优于脂溶性药物^[7],

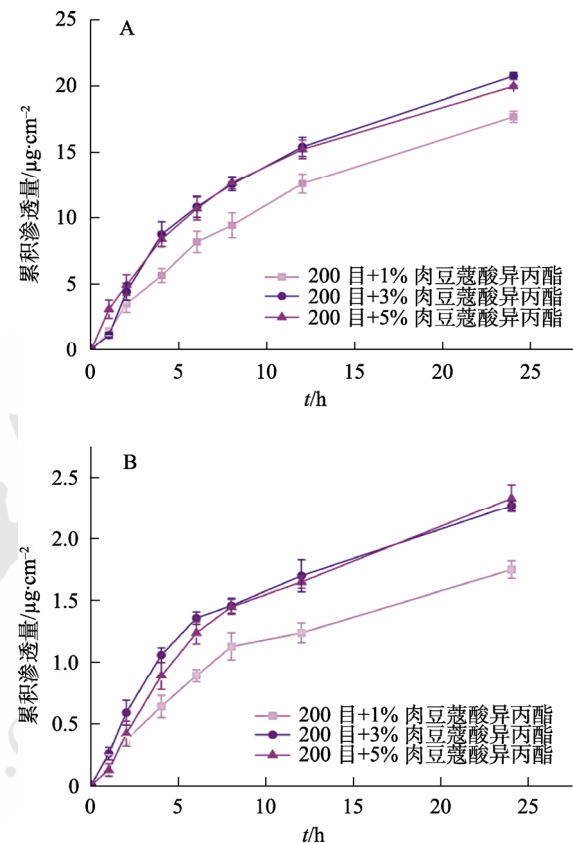


图 4 不同肉豆蔻酸异丙酯用量的经皮渗透曲线
A-羟基红花黄色素 A; B-血竭素。

Fig. 4 Drug permeation profiles of different dosages of IPM
A-hydroxyanthraquinone A; B-dextran.

薄荷脑却刚好相反^[8], 本实验的结果也与之前的研究结论相符。肉豆蔻酸异丙酯具有保湿和滋润皮肤的作用, 能促进药物渗入皮肤层深处, 近年来

表 3 不同肉豆蔻酸异丙酯用量的透皮参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 3 Permeation data studies of different dosages of isopropyl myristate($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	羟基红花黄色素 A			血竭素		
	$Q_{24h}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{ss}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	累积渗透率/%	$Q_{24h}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{ss}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	累积渗透率/%
200 目+1%肉豆蔻酸异丙酯	17.68±0.42	0.421±0.02	49.65±0.90	1.74±0.17	0.038±0.00	16.12±0.65
200 目+3%肉豆蔻酸异丙酯	20.31±0.34 ¹⁾	0.493±0.00 ¹⁾	57.03±0.68 ¹⁾	2.26±0.11 ¹⁾	0.047±0.02 ¹⁾	20.94±0.62 ¹⁾
200 目+5%肉豆蔻酸异丙酯	19.97±0.09 ¹⁾	0.439±0.01 ¹⁾²⁾	56.08±0.24 ¹⁾	2.32±0.11 ¹⁾	0.054±0.05 ¹⁾²⁾	21.50±0.65 ¹⁾

注: 与 200 目+1%肉豆蔻酸异丙酯相比, ¹⁾ $P<0.05$; 与 200 目+3%肉豆蔻酸异丙酯相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with 200 mesh + 1% isopropyl myristate, ¹⁾ $P<0.05$; compared with 200 mesh+3% isopropyl myristate, ²⁾ $P<0.05$.

多用于化妆品中^[9],同时其与水凝胶基质的相容性一般,减小了与皮肤接触受到的阻碍。经过对比发现,该类化学透皮吸收促进剂对于中药复方制剂中的脂溶性和水溶性成分均有良好的促渗效果,这一结果与肉豆蔻酸异丙酯的化学性质及其在制剂中的相容性有关。除此之外,肉豆蔻酸异丙酯也存在化学促渗剂的相关缺陷,即皮肤刺激性与投量过多造成的“出油”现象,使用前应对其用量进行科学考察。

除了透皮吸收促进剂的使用,近年来越来越多的新技术也被应用到凝胶贴剂中,以改善药物的透皮吸收,例如醇质体和微针等技术的应用为凝胶贴剂的发展拓宽了层面^[10-12]。据有关文献研究发现,将中药材通过微粉化处理后,有利于细胞破壁,从而使得有效成分能够快速释放吸收^[13],但是根据本实验的研究结果,药材微粉化后在有效成分的经皮渗透方面仅略高于普通药粉,原因可能在于药粉微粉化的程度不够或者与药物在凝胶基质中的均匀性有关,在后续实验中应使用更先进的设备对药物进行分级微粉化处理及凝胶贴剂的制备,探究中药材微粉化处理对经皮贴剂给药系统的增益效果。

REFERENCES

- [1] 马英锋,夏铂,张金军,等.回药张氏骨伤宁膏治疗骨折中后期疗效观察[J].宁夏医科大学学报,2012,34(4):317-318.
- [2] 肖宇硕.复方吴茱萸水凝胶贴剂的制备工艺及质量标准研究[D].长沙:湖北中医药大学,2019.
- [3] 杨畅.活血止痛三种外用膏剂经皮渗透性及体内药动学比较研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [4] SHAO P, ZHENG J Q, PAN F F, et al. *In vitro* release tests and equivalence evaluation for topical semisolid dosage forms[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(20): 2481-2487.
- [5] DU J P, YU G L, YIN Z N. Study on the BSA drug release mechanism of thiolated hyaluronic acid as matrix *in vitro* [J]. West China J Pharm Sci(华西药学杂志), 2016, 31(2): 160-162.
- [6] LUO Z, LIU C, QUAN P, et al. Effect of chemical penetration enhancer-adhesive interaction on drug release from transdermal patch: mechanism study based on FT-IR spectroscopy, C NMR spectroscopy, and molecular simulation [J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22: 198.
- [7] 陈慧芳,吴其国,胡叶青.中药经皮给药制剂中促透剂的研究进展[J].广西中医药大学学报,2017,20(1):69-72.
- [8] 万光.薄荷醇经皮促透作用及其机理的多尺度研究[D].北京:首都医科大学,2016.
- [9] ROUF A, MAHMOOD A, ASAD A, et al. Formulation design and development of matrix diffusion controlled transdermal drug delivery of glimepiride[J]. Drug Design, Dev Therapy, 2018(12): 349-364.
- [10] WANG H, LIU R Z, DONG J F, et al. Preparation and evaluation of betastatin ethosomes[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(2): 170-177.
- [11] WU H, LIANG S M, WU X R, et al. Research on the *in vitro* release and transdermal properties of Wentong Gao microneedle patch[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理)2021, 32(03): 414-418.
- [12] DONG W M, JIANG C Z, YE J C, et al. Advances in penetration promoting approach of transdermal drug delivery systems[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(18): 2089-2097.
- [13] 彭艳梅.超微如意金黄散巴布膏剂的制备及其体外透皮吸收作用与主要药效、临床疗效的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2012.

收稿日期:2022-01-17

(本文责编:蔡珊珊)