

合，导致总黄酮与后者结合的可能性下降，提取率呈现降低趋势^[13]。

在提取的初始阶段，由于原料、提取液体系间存在浓度差，总黄酮得率将随提取时间延长而增加；再继续延长时，大量水溶性杂质（如多糖）溶出，提取液变得黏稠，从而对总黄酮产生吸附作用，导致其得率反而降低^[14]。

参考文献：

[1] 孙 萍, 李 艳, 杨秀菊. 肉苁蓉总黄酮的微波提取及含量测定[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(2): 28-29.

[2] 王 岩, 谢媛媛, 孙嘉鸿, 等. 菊花提取物中总黄酮与总有机酸的含量测定[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(2): 124-129.

[3] 王婷婷, 王少康, 黄桂玲, 等. 菊花主要活性成分含量及其抗氧化活性测定[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 95-99.

[4] 张自萍, 黄文波. 枸杞总黄酮和多糖的超声提取及含量测定[J]. 农业科学研究, 2006, 27(1): 22-24.

[5] 余小翠, 刘高峰. 响应面分析法在中药提取和制备工艺中的应用[J]. 中药材, 2010, 33(10): 1651-1655.

[6] 栾庆祥, 赵 杨, 周 欣, 等. 单因素试验结合响应面分析法优化杜仲最佳提取工艺[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 859-865.

[7] 刘敦华, 董文江, 陈正行. 响应面法优化超声波提取枸杞黄酮的工艺研究[J]. 粮油加工, 2010(3): 99-103.

[8] 李艳茸, 杨立新, 冯伟红, 等. 甘青乌头总黄酮提取精制工艺研究[J]. 中药材, 2014, 37(4): 670-674.

[9] 方 敏, 宫智勇, 王耀峰. 玉米须乙醇提取物体外抗氧化活性研究[J]. 中国食物与营养, 2008(4): 45-47.

[10] 董红敏, 李 路, 沈丽雯, 等. 川明参中蛋白与多糖的同步提取及抗氧化性测定[J]. 中成药, 2016, 38(1): 207-212.

[11] 陈 佳, 徐怀德, 米林峰, 等. 洋葱皮总黄酮纤维素酶法提取及抗氧化研究[J]. 食品科学, 2011, 32(4): 37-41.

[12] 张唐伟, 杨 乐, 柳青海, 等. 地木耳多糖的抗氧化性与抑菌作用[J]. 食品与生物技术学报, 2011, 30(6): 868-873.

[13] 朱 珠, 冷进松. 响应面分析法优化仙人掌黄酮提取工艺[J]. 食品科学, 2010, 31(22): 185-189.

[14] 肖卫华, 韩鲁佳, 杨增玲, 等. 响应面法优化黄芪黄酮提取工艺的研究[J]. 中国农业大学学报, 2007, 12(5): 52-56.

豨桐凝胶膏剂基质处方的优化及其体外释放度

滕希峰¹, 梁颖欣¹, 陈远云¹, 许晓华², 余秋杏¹, 何 琳^{2*}

(1. 广东药科大学中药学院, 国家中医药管理局岭南药材生产与开发重点研究室, 广东 广州 510006;
2. 广东药科大学医药化工学院, 广东省化妆品工程技术研究中心, 广东 中山 528458)

摘要：目的 优化豨桐凝胶膏剂基质处方，并考察其体外释放度。**方法** 以聚丙烯酸钠、明胶、聚乙烯醇、甘油用量为影响因素，综合评分（初黏力、膜残留量、膏体性状、涂展性、渗出度、皮肤追随性）为评价指标，Box-Behnken 响应面法优化基质处方。以奇任醇为指标成分，Franz 扩散池法进行体外释放度试验，计算累积释放率。**结果** 最佳基质处方为聚丙烯酸钠用量 5.0 g，明胶用量 5.0 g，聚乙烯醇用量 2.0 g，甘油用量 2.0 g，柠檬酸用量 0.2 g，甘羟铝用量 0.1 g，综合评分 94.667。奇任醇在 12 h 内的累积释放率为 76.74%，释放过程符合 Weibull 方程。**结论** 该方法稳定可靠，优化后豨桐凝胶膏剂基质处方的体外释放度较高。

关键词：豨桐凝胶膏剂；基质处方；体外释放度；Box-Behnken 响应面法；Franz 扩散池法

中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2018)07-1500-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.011

收稿日期：2018-02-26

基金项目：广东药学院“创新强校工程”医药化工省级实验教学示范中心资助项目（2015）；广东药学院 2015 国家级大学生创新创业训练计划项目（201510573004）。

作者简介：滕希峰（1977—），男，讲师，从事新药资源研究与开发。Tel: (020) 39352176, E-mail: xfteng78@163.com
*** 通信作者：**何 琳（1980—），女，讲师，从事新药剂型研究与开发。Tel: (0760) 88207977, E-mail: helin721@163.com

Matrix formulation optimization for Xitong Gel Ointment and the *in vitro* release rate

TENG Xi-feng¹, LIANG Ying-xin¹, CHEN Yuan-yun¹, XU Xiao-hua², YU Qiu-xing¹, HE Lin^{2*}
(1. State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory for Production and Development of Lingnan Medicinal Materials; School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Provincial Research Center for Cosmetics Engineering & Technology; School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangdong Pharmaceutical University, Zhongshan 528458, China)

ABSTRACT: AIM To optimize the matrix formulation for Xitong Gel Ointment and to investigate the *in vitro* release rate. **METHODS** With consumptions of sodium polyacrylate, gelatin, polyvinyl alcohol and glycerol as influencing factors, comprehensive score (initial adhesion, membrane residue, paste backfill characters, ductility, effusion degree and skin tracing ability) as an evaluation index, Box-Behnken response surface method was applied to optimizing the matrix formulation. Kirenol was taken as an index component, *in vitro* release rate test was performed by Franz diffusion cell method, succeeded by the calculation of accumulative release rate. **RESULTS** The optimal matrix formulation was determined to be 5.0 g for sodium polyacrylate consumption, 5.0 g for gelatin consumption, 2.0 g for polyvinyl alcohol consumption, 2.0 g for glycerol consumption, 0.2 g for citric acid consumption, and 0.1 g for aluminium glycinate consumption, the comprehensive score was 94.667. Kirenol demonstrated the accumulative release rate of 76.74% within 12 h, whose release process accorded with Weibull equation. **CONCLUSION** The matrix formulation for Xitong Gel Ointment optimized by this stable and reliable method exhibits high *in vitro* release rate. **KEY WORDS:** Xitong Gel Ointment; matrix formulation; *in vitro* release rate; Box-Behnken response surface method; Franz diffusion cell method

豨桐丸源于清代毛世洪所著《济世养生集》，如今已刊载于 2015 年版《中国药典》一部^[1]，由豨荑草和臭梧桐以 1：2 比例组成，具有散风止痛、清热祛湿的功效，临床用于治疗风湿热痹、症见关节红肿热痛、风湿性关节炎见上述证候者。据文献报道，豨荑草中的奇任醇为海松烯型二萜类化合物，具有显著的抗炎活性^[2]，可通过上调细胞核膜联蛋白-1 来抑制 NF-κB 活性，降低由胶原蛋白诱导的关节炎炎症反应^[3]。

课题组前期将豨桐丸开发为新型透皮制剂——凝胶膏剂，该剂型是以水溶性高分子材料为基质的透皮给药剂型，具有保湿性强、载药量大、透气性好、安全性高、可反复揭贴的特点，可用于水溶性或脂溶性药物、中药材粉末及其提取物等^[4]。本实验通过 Box-Behnken 响应面法优化豨桐凝胶膏剂基质工艺，并考察其体外释放度，为相关研究提供实验依据。

1 材料与仪器

手提式高速万能粉碎机（温岭市林大机械有限公司）；JJ-1 精密增力电动搅拌器（常州澳华仪器有限公司）；SZCL-3B 数显智能控温磁力搅拌器

（巩义市予华仪器有限公司）；CP225D 电子天平（德国 Sartorius 公司）；液相色谱仪（大连依利特分析仪器有限公司）；SHA-B 水浴恒温振荡器（金坛市医疗仪器厂）；KH-300DE 数控超声波清洗器（昆山禾创超声仪器有限公司）；YJ-6A 药物透皮扩散试验仪（上海黄海药检仪器厂）；HWS24 电热恒温水浴锅（上海一恒科技有限公司）；CBY-01 初黏力测试仪（济南百戈实验仪器有限公司）。

豨荑草（产地湖北，批号 150102）、臭梧桐（产地湖北，批号 150411）经广东药科大学中药资源系刘基柱副教授鉴定为正品。奇任醇对照品（中国食品药品检定研究院，批号 111726-200601）。ViscomateTM聚丙烯酸钠 NP-700（日本昭和电工株式会社，批号 353070A）；明胶、甘油（国药集团化学试剂有限公司，批号 F20110713、20160109）；聚乙烯醇（PVA1750，天津市巴斯夫化工有限公司，批号 20080331）；甘羟铝（冠英生物科技发展有限公司，批号 20150917）；聚乙烯吡咯烷酮 PVPK90（博爱新开源制药股份有限公司，批号 20160309）；卡波姆 940 [住友化学（上海）有限公司]；羧甲基纤维素钠（天津市永大化学试

剂开发中心,批号 20070331)。透析袋(美国 Viskase 公司,截留相对分子质量 3 500);无纺布、离型膜(市售)。乙腈为色谱纯(天津市协和昊鹏色谱科技有限公司,批号 090810);甲醇为色谱纯(天津市四友精细化学品有限公司,批号 151202);高岭土、EDTA、氯化钠、苯甲酸钠、柠檬酸均为分析纯(市售)。

2 方法与结果

2.1 浸膏制备^[5] 豨莶草、臭梧桐粉碎成粗粉后,

按1:2比例称取适量,加入 12 倍量水回流提取 3 次,每次 2 h,过滤,滤液合并,浓缩至清膏(相对密度 1.15,60 ℃),再真空干燥得干膏,粉碎,过 80 目筛,即得(奇壬醇含量为 2.568 mg/g)。

2.2 评价指标及评分标准^[6-8] 根据 2015 版《中国药典》结合相关文献,确定以初黏力(75 分)、膜残留量(5 分)、膏体性状(5 分)、涂展性(5 分)、渗出度(5 分)、皮肤追随性(5 分)为综合评价指标,满分为 100 分。具体见表 1。

表 1 评价指标及评分标准

Tab. 1 Evaluation indices and score standards

指标	评分标准
初黏力	采用滚球法,最大值为 75 分,其余为(测得值/最大值)×75 分
膜残留量 ^[9]	以质量百分比计,0.05%~0.25% 为 5 分,0.25%~0.45% 为 4 分,0.45%~0.65% 为 3 分,0.65%~0.85% 为 2 分,>0.85% 为 1 分
膏体性状	色泽均匀,膏体表面光洁,无气泡,无颗粒感,5 分;膏体表面凹凸不平或有明显结块,1 分;介于两者之间的,按膏体外观计分
涂展性	涂布均匀,顺滑,5 分;粘或干,难涂布,1 分;介于两者之间的,按涂布难易计分
渗出度	无纺布无渗出,5 分;渗出 10% 面积,4 分;渗出 30% 面积,3 分;渗出 50% 面积,2 分;渗出 80% 以上面积,1 分
皮肤追随性	取 1 片贴于健康成年人手腕背部,用大小均匀的力量甩动并弯曲 10 次后不脱落,5 分;7~9 次后不脱落,4 分;4~6 次后不脱落,3 分;2~3 次后不脱落,2 分;1 次后不脱落,1 分

2.3 凝胶膏剂制备 称取处方量明胶,加适量蒸馏水、甘油浸泡过夜以使其充分溶胀,作为 A 相;NP-700、PVA 分别加适量蒸馏水以使其充分溶胀,作为 B 相;0.2 g 柠檬酸加水溶解后,再加入 0.1 g 甘羟铝溶解,作为 C 相,将 A 相加入 C 相中搅拌均匀,再加入 B 相搅拌均匀,最后加入浸膏及适量苯甲酸钠,60 ℃水浴中搅拌 20 min(100 r/min),超声(100 W、45 kHz)至无气泡,趁热采用压延法涂于无纺布上,静置成型,60 ℃下烘干 30 min(含水量 40%),制成 5 cm×11.3 cm 大小,覆盖离型膜,即得。

2.4 Box-Behnken 响应面法 选择 NP-700 (X₁)、明胶 (X₂)、PVA (X₃)、甘油 (X₄) 用量作为影响因素,综合评分(初黏力、膜残留量、膏体性状、涂展性、渗出度、皮肤追随性)作为评价指标,采用 Design expert 8.0 软件安排试验。因素水平见表 2,结果见表 3。

表 2 因素水平

Tab. 2 Factors and levels

水平	X ₁ NP-700/g	X ₂ 明胶/g	X ₃ PVA/g	X ₄ 甘油/g
-1	3	4	1	1
0	4	5	2	2
1	5	6	3	3

对表 3 结果进行多元回归拟合分析,得到回归方程为 $Y = 96.26 + 3.53X_1 + 3.93X_2 - 0.99X_3 - 0.73X_4 + 6.62X_1X_2 + 15.15X_1X_3 - 2.00X_1X_4 + 0.00X_2X_3 + 1.67X_2X_4 - 0.025X_3X_4 - 12.86X_1^2 - 23.20X_2^2 - 14.19X_3^2 - 4.08X_4^2$ ($r = 0.948\ 9$),方差分析见表 4。由表可知,模型 $P < 0.000\ 1$,具有极显著意义;失拟项 F 值为 1.67, P 值为 0.327 0,表明误差小; X_1 、 X_2 、 X_1X_2 、 X_1X_3 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 、 X_4^2 对综合评分的影响达到显著水平($P < 0.05$)。

2.5 验证试验^[10] 根据 Box-Behnken 响应面法所得的结果和二次多项回归方程,通过 Design expert 8.0 软件得到最优基质处方为 NP-700 用量 4.23 g,明胶用量 5.11 g,PVA 用量 2.09 g,甘油用量 1.88 g,综合评分 96.88。考虑到实验可操作性,最终将其修正为 NP-700 用量 5.0 g,明胶用量 5.0 g,PVA 用量 2.0 g,甘油用量 2.0 g,柠檬酸用量 0.2 g,甘羟铝用量 0.1 g。然后,制备 3 批样品进行验证试验,测得综合评分为 94.667,与预测值 96.88 基本接近,表明模型稳定可靠。

2.6 最大载药量考察 表 5 显示,虽然最大载药量 4%、5% 时外观性状及黏附性能接近,但载药量越高,药效成分越多,故确定最大载药量为 5%。

表 3 试验设计与结果
Tab. 3 Design and results of tests

试验号	水平				初黏力	膜残留量	膏体性状	涂展性	渗布程度	皮肤追随性	Y 综合评分
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄							
1	-1	0	-1	0	64.3	4	4	5	2	4	83.3
2	1	0	-1	0	42.9	4	3	3	4	4	60.9
3	-1	0	1	0	32.1	3	3	4	3	3	48.1
4	1	0	1	0	64.3	5	4	4	5	4	86.3
5	0	-1	0	-1	53.6	3	4	5	2	3	70.6
6	0	1	0	-1	53.6	5	4	4	4	4	74.6
7	0	-1	0	1	42.9	4	4	4	3	3	60.9
8	0	1	0	1	53.6	4	3	4	3	4	71.6
9	-1	0	0	-1	53.6	3	4	4	2	3	69.6
10	1	0	0	-1	53.6	5	4	4	5	5	76.6
11	-1	0	0	1	64.3	4	5	5	1	4	83.3
12	1	0	0	1	64.3	4	3	3	4	4	82.3
13	0	-1	-1	0	32.1	4	5	5	4	3	53.1
14	0	-1	1	0	32.1	3	5	5	3	5	53.1
15	0	1	-1	0	42.9	4	4	3	4	4	61.9
16	0	1	1	0	42.9	4	3	4	4	4	61.9
17	-1	-1	0	0	42.9	3	4	3	3	3	58.9
18	1	-1	0	0	42.9	2	2	3	3	3	55.9
19	-1	1	0	0	32.1	5	2	5	4	5	53.1
20	1	1	0	0	53.6	5	5	4	4	5	76.6
21	0	0	-1	-1	64.3	4	4	4	3	4	83.3
22	0	0	1	-1	64.3	4	4	4	3	3	82.3
23	0	0	-1	1	53.6	4	5	5	4	4	75.6
24	0	0	1	1	53.6	4	4	5	4	4	74.5
25	0	0	0	0	64.3	5	5	5	5	5	89.3
26	0	0	0	0	75.0	5	5	4	4	5	98.0
27	0	0	0	0	75.0	5	5	4	4	5	98.0
28	0	0	0	0	75.0	5	5	4	4	5	98.0
29	0	0	0	0	75.0	5	5	4	4	5	98.0

表 4 方差分析

Tab. 4 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均差	F 值	P 值
模型	5 997.42	14	428.39	19.10	<0.000 1
X ₁	149.11	1	149.11	6.65	0.021 9
X ₂	185.65	1	297.65	5.44	0.012 2
X ₃	11.80	1	11.80	0.53	0.480 2
X ₄	6.45	1	6.45	0.29	0.600 1
X ₁ X ₂	175.56	1	175.56	7.83	0.014 2
X ₁ X ₃	918.09	1	918.09	40.93	<0.000 1
X ₁ X ₄	16.00	1	16.00	0.71	0.412 6
X ₂ X ₃	0.000	1	0.000	0.000	1.000 0
X ₂ X ₄	11.22	1	11.22	0.50	0.491 0
X ₃ X ₄	2.500 × 10 ⁻³	1	2.500 × 10 ⁻³	1.114 × 10 ⁻⁴	0.991 7
X ₁ ²	1 073.29	1	1 073.29	47.84	<0.000 1
X ₂ ²	3 491.54	1	3 491.54	155.64	<0.000 1
X ₃ ²	1 305.79	1	1 305.79	58.21	<0.000 1
X ₄ ²	107.76	1	107.76	4.80	0.045 8
残差	314.06	14	22.43	—	—
失拟项	253.51	10	25.35	1.67	0.327 0
净误差	60.55	4	15.14	—	—
总离差	6 311.49	28	—	—	—

表 5 最大载药量考察结果

Tab. 5 Results of maximum drug loading investigation

最大载药量/%	外观性状及黏附性能
4	膏体色泽均一、细腻,无渗布现象,气泡较少,皮肤追随性好,无残留
5	膏体色泽均一、细腻,无渗布现象,气泡较少,皮肤追随性好,无残留
6	膏体色泽均一、细腻,稍有渗布现象,气泡较少,皮肤追随性较差,有残留

2.7 奇任醇含有量测定

2.7.1 对照品溶液制备 精密称取奇任醇对照品 8 mg,置于 100 mL 量瓶中,甲醇超声溶解并定容至刻度,摇匀,移取 2 mL,甲醇定容至 10 mL,摇匀,即得 (16.00 μg/mL)。

2.7.2 供试品、空白溶液制备 取各时间点凝胶膏剂接收液 1 mL,0.45 μm 微孔滤膜过滤,即得。同法制备不含药物的空白溶液。

2.7.3 色谱条件 Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱

(4.6 mm × 150 mm, 5 μm)；流动相乙腈-水 (24 : 76)；检测波长 215 nm；体积流量 1.0 mL/min；柱温室温；进样量 20 μL。在该条件下，供试品溶液中奇任醇的出峰时间为 15.17 min，与杂质峰分离度良好，理论塔板数不少于 3 000。

2.7.4 线性关系考察 精密称取在 105 ℃下烘干的奇任醇对照品 8.0 mg，置于 100 mL 量瓶中，生理盐水溶解并稀释至刻度，即得 80.00 μg/mL 对照品贮备液，精密移取 0.10、0.50、0.80、1.00、1.50、2.00 mL 置于 10 mL 量瓶中，生理盐水定容至刻度，摇匀，即得 0.80、4.00、6.40、8.00、12.00、16.00 μg/mL 对照品溶液，微孔滤膜过滤后，吸取 20 μL 在“2.7.3”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归，得回归方程为 $Y = 12\,476X + 997.53$ ($r = 0.999\,7$)，在 0.80 ~ 16.00 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.7.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液 (8.00 μg/mL) 20 μL，在“2.7.3”项色谱条件下进样测定 5 次，测得峰面积 RSD 为 1.20%，表明仪器精密度良好。

2.7.6 稳定性试验 取供试品溶液 (7.00 μg/mL) 20 μL，于 0、2、4、8、10、12、24 h 在“2.7.3”项色谱条件下进样测定，测得峰面积 RSD 为 1.20%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.7.7 加样回收率试验 精密称取 9 份含有量已知的供试品溶液 (10 μg/mL)，精密加入低、中、高 (2.50、5.00、7.50 μg/mL) 质量浓度的对照品溶液，在“2.7.3”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，3 个质量浓度下平均加样回收率分别为 96.58%、95.17%、94.87%。

2.8 体外释放实验^[11] 将透析袋剪开成为透析膜，以 Franz 扩散池为释放装置，将透析膜固定于供给池和接收池之间，凝胶膏剂剪成面积 2.27 cm² (含奇壬醇 53.07 μg) 的圆形小片，紧密贴于半透膜上，释放接收液为生理盐水，体积 6.40 mL，温度 (37 ± 1) ℃，搅拌速度 300 r/min。于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 取样，每次 1 mL，同时补加 1 mL 生理盐水，0.22 μm 微孔滤膜过滤后进行分析，按下述公式计算累计释放率 Q (V 为接收室中溶液的体积， C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度，1.0 为取样 1.0 mL， W 为凝胶膏剂中的药物量)。

$$Q = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 1.0) / W \times 100\%$$

然后，以平均累积释放率对不同时间点作曲线，得到奇任醇释放曲线 (图 1)，测得其在 12 h 内的累积释放率为 76.74%。

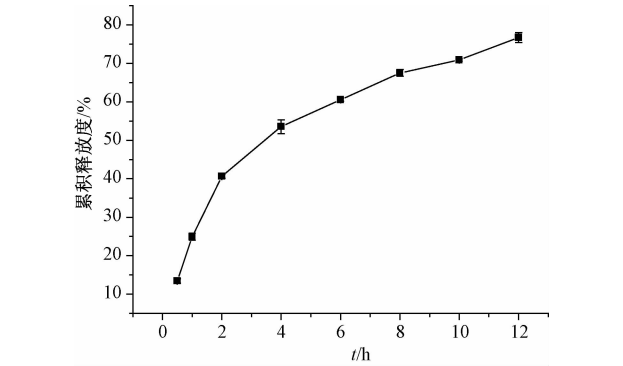


图 1 奇任醇释放曲线

Fig. 1 Release curve for kirenol

接着，分别采用零级方程、一级方程、Higuchi 方程、Weibull 方程、Korsmeyer-Peppas 方程进行拟合，根据拟合度 R^2 判断拟合程度，结果见表 6。由表可知，奇任醇释放过程符合 Weibull 方程^[12]， R^2 最大，为 0.997 9。

表 6 拟合方程筛选结果

模型	拟合方程	R^2
零级方程	$Q = 23.983 + 4.975t$	0.878 6
一级方程	$Q = 72.898 \times [1 - \exp(-0.366t)]$	0.982 0
Higuchi 方程	$Q = 21.942t^{1/2} + 4.337$	0.964 7
Weibull 方程	$Q = 100 \times \{1 - \exp[-(t - 0.344)^{0.532}/2.630]\}$	0.997 9
Korsmeyer-Peppas 方程	$Q = 27.127t^{0.431}$	0.972 4

3 讨论

凝胶膏剂所用到的基质辅料较多，成分复杂，本实验参考大量文献报道^[6,9,13-16]，并经过反复预试验，选择以 NP-700、明胶、聚乙烯醇、甘油作为主要基质处方辅料进行研究。Box-Behnken 响应面法可在因素与响应值之间建立数学模型，经处理后得出多个变量之间的相互关系与影响因素^[17]，本实验采用该方法优化稀桐凝胶膏剂基质处方，发现膏体均匀细腻，柔软性好，贴敷舒适，能满足临床使用要求。

在基质处方中，柠檬酸为交联调节剂，在水的作用下可使甘羟铝提供 Al^{3+} ，并与高分子化合物 NP-700 交联而形成网状结构，产生凝胶，生成交联型基质。交联剂用量不足时，基质交联不完全，

膏体内聚力差；用量过多，基质交联过度，膏体黏性降低，甚至没有黏性。经考察，本实验选择交联剂（甘羟铝）用量为 0.1 g，而且与柠檬酸比例为 1：2 时所形成的基质质量最好。

凝胶膏剂基质的制备工艺除了与各基质量有关外，与混合速度、搅拌时间、干燥温度、干燥时间都有联系。搅拌过快，时间过长，会给膏体带入很多气泡，高分子基质的分子键断裂，从而降低黏性，同时也会影响外观，故在制备过程中搅拌速度以不产生气泡为宜，搅拌至均匀即可。同时，干燥温度、干燥时间也会影响其黏性和含水量，含水量过高，离型膜撕不开，或药膏残存于皮肤上；含水量过低，用药后皮肤舒适度降低，故应选择恰当的干燥温度和干燥时间。

2015 版《中国药典》尚无凝胶膏剂体外释放度测定方法，目前主要以透析膜（截留相对分子质量 3 500）^[11]、0.8 μm 微孔滤膜^[13,18]、纱布^[19-20]为屏障，通过扩散池法进行相关研究。本实验测得豨桐凝胶膏剂指标成分奇任醇在 12 h 内的累积释放率为 76.74%，释放过程符合 Weibull 方程，并可解决基质溶解问题，与前期文献报道一致^[13]。由于经皮给药系统的药物释放与透皮行为是凝胶膏剂质量评价的重要指标，故今后还将继续进行体外透皮实验和体内药动力学实验，以使该制剂质量更稳定可靠。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：1679-1680.

[2] 于黎鑫，梁冬冬，赵 烽，等. 奇壬醇缩醛缩酮衍生物的合成及抗炎活性研究 [C] //中国化学会第 26 届学术年会有机化学分会场论文集. 北京：中国化学会，2008.

[3] Wang Z M, Zhu S G, Wu Z W, *et al.* Kirenol upregulates nuclear annexin-1 which interacts with NF-κB to attenuate synovial inflammation of collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 774-782.

[4] 宋立华，刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析 [J]. 中国实验方剂学杂志，2015, 21(22): 133-136.

[5] 黄诗莹，张丽娟，柯龙华，等. Box-Behnken 响应面法优选豨桐凝胶贴膏的提取工艺 [J]. 广东药科大学学报，2017，

33(1): 37-42.

[6] 林媛媛，刘 静，王冬梅，等. Box-Behnken 试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究 [J]. 中草药，2014, 45(9): 1238-1244.

[7] 李 智，于金英，蒋 瑶，等. Box-Behnken 优化痹痛宁凝胶膏剂基质处方研究 [J]. 天然产物研究与开发，2015, 27(2): 226-231, 254.

[8] 勾怡娜，张 宁，陈贤金，等. 葛根素凝胶膏剂的制备工艺 [J]. 中成药，2016, 38(2): 288-293.

[9] 黄小鸥，梁国成，陈舒茵，等. 跌打巴布剂复合基质的优选研究 [J]. 西部中医药，2015, 28(11): 20-22.

[10] Lenth R V. Response-surface methods in R, Using rsm [J]. *J Stat Softw*, 2009, 32(7): 1-17.

[11] 徐月红，叶 卉，官素桃，等. 白芥子涂方凝胶膏剂的体外释放及透皮特性研究 [J]. 中成药，2011, 33(12): 2068-2072.

[12] Carvalho F C, Campos M L, Peccinini R G, *et al.* Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 219-227.

[13] 白 洁，陆 洋，杜守颖，等. 川芎贴膏制备工艺及其体内外评价研究 [J]. 中华中医药杂志，2013, 28(5): 1259-1266.

[14] 宋立华，杜茂波，刘淑芝，等. Plackett-Burman 联用 Box-Behnken 响应面法优化凝胶膏剂基质研究 [J]. 中成药，2015, 37(12): 2623-2627.

[15] 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.

[16] 郑 杰，颜秋萍，谭 伟，等. 响应面法优选活血风湿巴布剂基质配方 [J]. 中国实验方剂学杂志，2011, 17(23): 20-24.

[17] Tao Z, Hyo J H, Kyung H R. Optimization of crude polysaccharides extraction from *Hizikia fusiformis* using response surface methodology [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 82(1): 106-110.

[18] 刘聪敏，白 洁，杜守颖，等. 止痛凝胶膏剂的制备及体外释放考察 [J]. 中国实验方剂学杂志，2013, 19(15): 5-9.

[19] 夏裕发，李 煌，张 勋，等. 双藤痹痛凝胶膏剂的体外释放及其透皮吸收 [J]. 中国医院药学杂志，2013, 33(12): 925-928.

[20] 杜茂波，刘淑芝，李曼玲，等. 黄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.