

基于黑膏药双相微观结构的新型经皮给药基质制备

袁 橙¹, 李德宝¹, 刘婷婷¹, 刘 畅¹, 韩翠艳¹, 李永吉^{2*}, 王艳宏²

(1. 齐齐哈尔医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: **目的** 制备基于黑膏药双相微观结构的与新型经皮给药基质。**方法** 采用静电纺丝技术建立纤维相, 以热熔压敏胶为连续相, 构建两相比比例与黑膏药基质一致的载药双相结合体系。再对狗皮膏及双相结合体系的微观结构、黏性、机械性能、水蒸气透过性能、XRD、DTA、稳定性及体外释药进行表征。**结果** 双相结合体系具有高孔隙率及适宜的黏性、机械性能、水蒸气通过性能。大黄素分布在纤维相中不易结晶, 而在连续相中易结晶; 桂皮醛分布在纤维芯层中稳定性增加, 而在连续相中稳定性减弱。分布在不同相的桂皮醛和大黄素体外释放存在明显差异, 与狗皮膏中 2 种药物分布部位相同时均可持续缓慢释放 36 h 以上。**结论** 本实验成功建立新型经皮给药基质, 可为中药复方经皮给药制剂的传承与创新提供新思路。

关键词: 黑膏药; 新型经皮给药基质; 双相微观结构; 制备工艺; 静电纺丝技术

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3411-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2024. 10. 037

黑膏药作为经典经皮给药制剂, 具有独特的内病外治方式和优越的治疗效果^[1-3], 为准确全面地阐释该制剂治疗机制, 课题组前期以狗皮膏为代表制剂, 对其基质特征及作用特点进行研究^[4-5], 发现狗皮膏基质系高分子/高分子混合物形成的双相体系, 一相为铅基皂晶纤维相, 一相为稠化植物油相; 皂晶纤维相以网状贯穿于稠化植物油相中, 呈双连续相状态, 从微观角度揭示了黑膏药基质特性, 即微结构是其剂型特殊性的重要体现, 与药效发挥密切相关。然而, 传统黑膏药在制作过程中存在高温炼油情况, 可形成稠化植物油相, 可能导致有效成分被大量破坏, 并产生危害人体健康和环境的物质^[6-7], 并且构成铅基皂晶纤维相的黄丹 (主要为 P_3O_4) 可能会造成铅中毒^[8]。

为了更好地传承与发扬黑膏药这一传统经典剂型, 本实验采用静电纺丝技术将高分子聚合物聚己内酯构建成交维相^[9-10], 将安全无毒热熔压敏胶苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 SIS1105 (SIS1105) 构建成连续相^[11-12], 将两相有机结合, 构建与黑膏药微观结构相似的新型经皮给药基质, 使其在释药方面与黑膏药一致, 从而替代安全性较低的后者。

1 材料

SS-2535H 静电纺丝设备 (北京永康乐业科技发展有限公司); S-4300 场发射扫描电子显微镜 (日本 Hitachi 公司); AL204 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); Waters 2695 高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); KX-FC-20HP 精控实验室涂布机 (大连科翔科技开发有限公司); CZY-G 药典初黏性测试仪、CZY-3Y 药典持黏性测试仪 (济南赛

成仪器有限公司); SWN-900 电子万能试验机 (上海煜南仪器有限公司); RCZ-8B 智能药物溶出仪 (天津正大天晴有限公司)。

桂皮醛对照品 (批号 C110084, 纯度 $\geq 98\%$, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。狗皮膏 (厂家 A)。聚己内酯 (批号 J0611A, 分子量 80 000 Da)、聚乙烯吡咯烷酮-K90 (批号 M1019A)、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯热塑性弹性体 (批号 SIS1105) (上海嘉定三联实业有限公司); 聚乙二醇 400 (PEG400, 批号 P8530, 大连美伦生物技术有限公司); *N,N*-二甲基甲酰胺 (批号 20190602)、二氯甲烷 (批号 20190317) [分析纯, 福晨 (天津) 化学试剂有限公司]; 磷酸盐缓冲液 (PBS, pH = 6.8, 批号 20190110, 青岛高科技工业园海博生物技术有限公司)。乙腈 (色谱纯, 批号 20180908, 天津市天力化学试剂有限公司); 无水乙醇 (分析纯, 批号 20190412, 天津市凯通化学试剂有限公司); 其余试剂均为分析纯或实验室常用规格; 水为纯化水或超纯水。

2 方法与结果

2.1 新型经皮给药体系构建

2.1.1 连续相 精密称取 15.0 g SIS1105 热塑性弹性体、18.0 g 增黏剂松香甘油酯、10.0 g 软化剂液体石蜡、1.50 g 填充剂 ZnO、0.80 g 抗氧剂 1010, 置于 250 mL 三颈瓶中, 氮气保护下加热至 160 $^{\circ}\text{C}$, 100 r/min 搅拌至完全熔融并混合均匀^[13], 平行制备 2 份, 待温度降至 90 $^{\circ}\text{C}$ 时向其中一份中加入一定量桂皮醛和大黄素, 继续搅拌 1 h, 趁热涂布于 3M 玻璃纸上, 控制厚度为 200 μm , 承接至无纺布上,

收稿日期: 2023-09-25

基金项目: 2021 年度齐齐哈尔医学科学院项目 (QMSI2021B-11)

作者简介: 袁 橙 (1982—), 女, 博士, 讲师, 从事中药新剂型、新技术研究。Tel: (0452) 2663316, E-mail: 123523193@qq.com

* 通信作者: 李永吉 (1957—), 男, 博士, 教授, 从事中药新剂型、新技术研究。Tel: 13904513257, E-mail: liyongji2009@163.com

即得。

2.1.2 双相结合体系 将 1.60 g 聚己内酯加到含有 3.68 g *N,N*-二甲基甲酰胺和 14.72 g 二氯甲烷的混合溶剂中，平行 2 份，室温下磁力搅拌 24 h 后向其中一份按表 1 载药量加入桂皮醛和大黄素，继续搅拌 2 h，制得含 8% 聚己内酯的空白与含药纺丝液。以无水乙醇为溶剂，同法制备含 15% PVP-K90 的空白、含药纺丝液。

将“2.1.1”项下连续相粘于静电纺丝金属圆筒接收装置上，单轴静电纺丝时将聚己内酯纺丝液置于 5 mL 注射

器中，注射器连接金属单喷丝针头，针头内径 0.5 mm；同轴静电纺丝时，8% 聚己内酯为壳层纺丝液，15% PVP-K90 为芯层纺丝液，注射器连接金属双喷丝针头（内层内径 0.2 mm，外径 0.4 mm；外层内径 0.9 mm，外径 1.2 mm）^[14]。将纤维喷入连续相中，根据狗皮膏基质中纤维相与连续相 1：3 的比例控制两相用量，根据药物载入基质的不同部位，制得 6 种连续相与纤维相双相结合体系，工艺参数见表 1（设定纺丝温度为室温，相对湿度为 48.3%）。

表 1 载药双相结合体系工艺参数

编号	药物载入部位	载药量/%		纺丝工艺参数		
		桂皮醛	大黄素	电压/kV	接收距离/cm	体积流量/(mm·min ⁻¹)
A	单轴纤维相	4.16	4.54	15	14	0.3
B	同轴纤维相	4.87	5.33	15	14	0.1/0.6
C	SIS1105 连续相(空白单轴纤维)	2.74	3.92	15	14	0.3
D	SIS1105 连续相(空白同轴纤维)	2.68	4.01	15	14	0.1/0.6
E	单轴纤维相与 SIS1105 连续相	3.88	4.35	15	14	0.3
F	同轴纤维相与 SIS1105 连续相	4.50	5.07	15	14	0.1/0.6

2.2 微观形貌表征 对“2.1.2”项下载药双相结合体系表面喷金 20 s，扫描电子显微镜在加速电压 2 kV 下观察微观形貌，将 FESEM 图像导入 Image-Pro-Plus 6.0 软件，选择长径、短径、面积、半径比及分形维数作为孔隙参数，进行微结构定量分析，采用方差分析与狗皮膏孔隙参数进行比较，结果见图 1、表 2（狗皮膏基质的微观形貌图来源于课题组前期研究^[4]）。

由图 1 可知，狗皮膏基质、静电纺丝纤维和 SIS1105 热熔压敏胶结合体系均表现出纤维高度缠绕在一起的立体网状结构，是高分子与高分子混合物形成的热力学不相容的非均相共混高聚物体系，一相为纤维相，一相为连续相，纤维以网状贯穿于连续相中，呈现双连续相状态。由表 2 可知，与狗皮膏比较，各双相结合体系微观结构中主要参

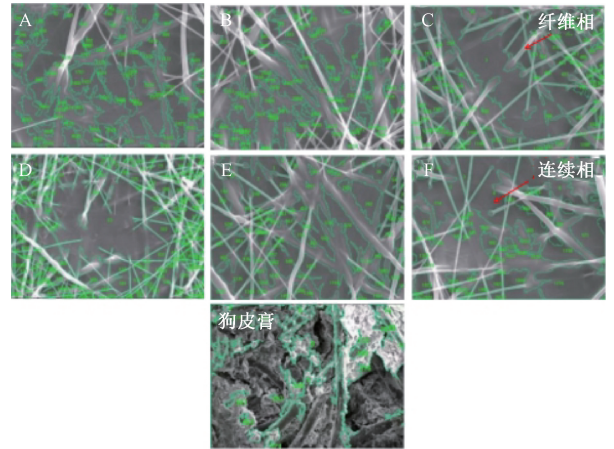


图 1 载药双相结合体系微观形貌

表 2 各样品微结构参数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

样品	面积/ μm^2	长径/ μm	短径/ μm	半径比	分形维数
A	644.72±97.74	41.93±7.09	22.06±4.32	27.87±5.44**	1.24±0.11
B	852.24±186.50	53.40±8.27	25.07±6.01	13.10±2.83*	1.12±0.05
C	641.43±83.74	39.50±7.44	17.58±3.83	18.80±4.76*	1.22±0.07
D	892.04±176.53	61.41±13.54	29.19±7.88	9.93±1.87	1.12±0.09
E	753.20±99.12	35.42±5.41	17.09±3.84	7.72±1.73	1.10±0.06
F	815.51±112.80	67.41±5.98*	32.47±8.38	11.46±1.60*	1.14±0.02
狗皮膏	894.33±138.04	42.73±7.70	19.49±5.63	6.86±0.95	1.09±0.07

注：与狗皮膏比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

数面积无明显变化 ($P>0.05$)，而样品 A 半径比存在极显著差异 ($P<0.01$)，样品 B、C、F 半径比及样品 F 长径存在显著差异 ($P<0.05$)。

2.3 性能表征

2.3.1 黏性 采用滚球斜坡停止法测定初黏力，CZY-3Y 持黏性测试仪测定持黏力，2020 年版《中国药典》剥离强度测定法（第四法）测定 180°剥离强度，结果见表 3。由此可知，药物载入连续相的黏性大于载入纤维相的，可能

3412

是由于常温下呈液态的桂皮醛均匀分散在连续相时，连续相之间纠缠力变大，持黏力增强；药物载入单轴纤维比载入同轴纤维时具有更大的初黏力，可能是由于载入同轴时桂皮醛位于纤维芯层，并不暴露在纤维表面，单轴纤维中的桂皮醛会有一部分不可避免地暴露于纤维表面，从而使纤维之间的交联更密集，即药物在两相中同时分布时黏性最大；狗皮膏初黏力和持黏力小于双相结合体系 ($P<0.05$)，但所有样品均符合经皮给药制剂要求。

表 3 各样品黏性比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

样品	初黏力	持黏力/min	180°剥离强度/($\text{cN}\cdot\text{cm}^{-1}$)
A	25±1 *	227±10.9 *	30.8±6.4
B	23±1 *	235±15.2 *	28.7±9.0
C	26±1 *	240±13.8 *	35.7±7.2
D	27±2 *	237±12.7 *	34.5±6.8
E	29±1 *	248±13.5 *	31.4±7.5
F	29±2 *	252±9.8 *	30.4±5.5
狗皮膏	4±1	61±4.1	25.2±3.3

注：与狗皮膏比较，* $P<0.05$ 。

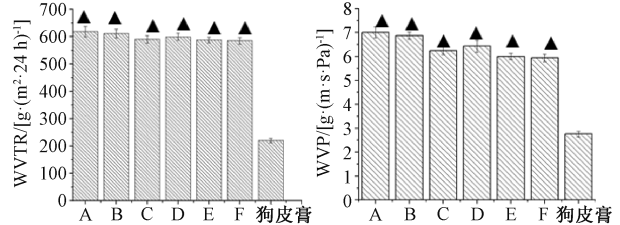
2.3.2 机械性能 采用电子万能试验机测定杨氏模量、拉伸强度及最大伸长率，结果见表 4。由此可知，药物只分布在纤维相时（样品 A、B）机械性能无显著差异（ $P>0.05$ ）；与样品 A、B 比较，药物只分布在连续相中时机械性能下降，但样品 C、D 之间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；当药物在两相中同时分布时（样品 E、F）机械性能最差，可能是由于液态桂皮醛使连续相黏性增加，分子之间作用力和纤维之间空隙减小，导致拉伸强度和最大伸长率均降低，制剂更容易断裂；狗皮膏基质拉伸强度较差，相应的最大伸长率也较小，但所有样品均能满足经皮给药制剂要求。

表 4 各样品机械性能比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

样品	杨氏模量/MPa	拉伸强度/MPa	最大伸长率/%
A	1.14±0.22 *	2.19±0.20 **	80.3±5.6 **
B	1.05±0.35	1.98±0.13 **	82.3±4.9 **
C	0.96±0.10 *	1.87±0.28 **	75.8±3.8 **
D	0.92±0.16	1.86±0.34 **	77.3±5.4 **
E	0.88±0.12	1.65±0.24 **	70.3±6.2 **
F	0.95±0.23	1.68±0.18 **	65.0±5.1 **
狗皮膏	0.64±0.13	0.72±0.18	30.8±5.7

注：与狗皮膏比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

2.3.3 透气性能 采用中华人民共和国国标（GB 1037-1987）中的失重法测定水蒸气透过速率（WVTR）^[15]及水蒸气透过系数（WVP）^[16]，结果见图 2。由此可知，组成、微观结构相似的样品水蒸气透透性无明显差异；水蒸气透过速率一般与水蒸气通过薄膜的渗透性密切相关，取决于水分子在样品中的扩散性和溶解度^[17]，而狗皮膏基质水蒸气透过性与水蒸气透过速率小于其他样品（ $P<0.01$ ），可能是由于其厚度大，基质由疏水性成分组成，也可能是由于黑膏药具有闭合作用，但所有样品水蒸气透透性能均能满足汗液排出要求。



注：与狗皮膏比较，▲ $P<0.01$ 。

图 2 各样品透气性能比较

2.3.4 热力学稳定性 采用差热分析仪（DTA）对大黄素及样品 A、C、E 热力学性能进行分析，DTA 曲线见图 3。由此可知，大黄素在其熔点（256~257℃）处有 1 个很强的吸热峰，是由该成分在该温度熔化吸热引起的；被载入纤维中的大黄素 DTA 曲线上无该成分吸热峰，表明它被纤维化后结晶态不存在，而以无定型状态分布在纤维中，固定的熔点消失；样品 C、E 中的连续相都含有大黄素，在 DTA 曲线上出现比大黄素更弱的吸热峰，表明该成分在连续相中仍有结晶态存在，并且两者峰面积小于大黄素，这是由于在该体系中其质量更小，熔化吸热更少；连续相与流延膜状态相似，故结晶性药物在两者中的分散状态相似^[18]。

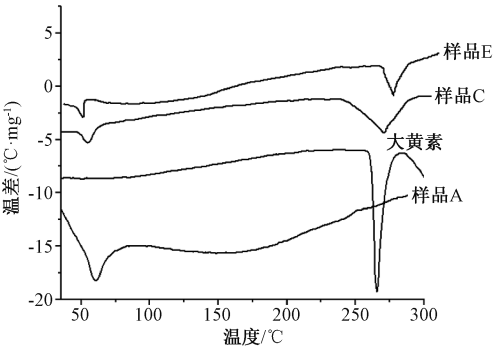


图 3 各样品 DTA 曲线

2.3.5 Em 晶型 采用 XRD 表征大黄素在不同双相体系中的晶型，设定 2θ 测量范围 $5^\circ\sim 80^\circ$ ，扫描速率 $5^\circ/\text{min}$ ，Cu $K\alpha$ 射线源 40、30 mA，XRD 曲线见图 4。由此可知，大黄素出现多处衍射峰，表明该成分具有多晶型结构；只存在于纤维相（样品 A）中时大部分衍射峰均消失，晶型被破坏，会以无定型状态分散在纤维相中；被载入连续相（样品 C、E）后保留了部分衍射峰，部分晶型依然存在，与“2.3.4”项下结果一致。

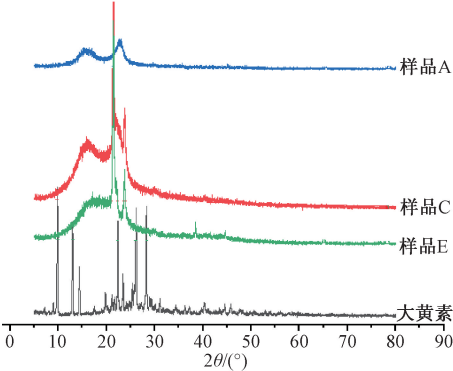


图 4 各样品 XRD 曲线

2.3.6 桂皮醛稳定性 精密称取新制备载药体系 50 mg，置于培养皿中，置于 25℃ 循环通风橱中，24 h 后测定桂皮醛含量，其与与初始含量的比值代表稳定性的强弱^[19]，比值越大，该成分越稳定，结果见图 5。由此可知，与原料药比较，被载入双相结合体系后其稳定性大幅度增加；被载

入纤维相的稳定性高于连续相的；被载入同轴纤维的芯层时稳定性最强（样品 B、F 无明显差异）；只分布在连续相（样品 C、D）时稳定性最差，与其他 4 种载药体系有明显差异。

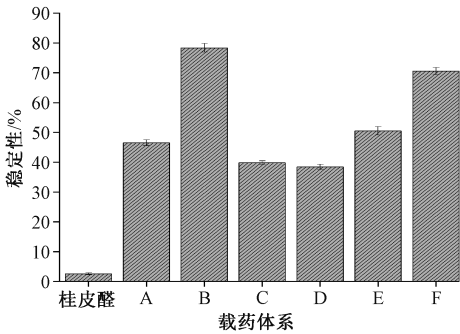


图 5 各样品中桂皮醛稳定性

2.4 体外释药研究

2.4.1 桂皮醛、大黄素含量测定 采用 HPLC 法。

2.4.1.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相乙腈-水 (含 0.1% 磷酸) (30 : 70)；体积流量 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；检测波长 290 nm (桂皮醛)、254 nm (大黄素)；进样量 10 μL。

2.4.1.2 线性关系考察 以桂皮醛、大黄素质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归，得桂皮醛方程为 $Y=0.360\ 2X+0.074\ 9$ ($R^2=0.996\ 6$)，大黄素方程为 $Y=0.162\ 1X-0.139\ 4$ ($R^2=0.997\ 9$)，均在 2.5~80 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.4.1.3 方法学考察 桂皮醛、大黄素精密度 (RSD 分别为 0.81%、0.95%)、24 h 内稳定性 (RSD 分别为 1.31%、0.98%)、重复性 (RSD 分别为 1.06%、1.14%)、平均加样回收率 (分别为 101.4%、99.6%，RSD 分别为 1.33%、1.20%) 均符合 2020 年版《中国药典》规定，适用于桂皮

醛和大黄素含量测定。

2.4.2 测定方法 精密称取载药样品 (厂家 A 狗皮膏及样品 A~F) 1.00 g，平行 3 次，置于不锈钢网碟中，将网碟置于溶出杯中，以 500 mL 5% PEG400-PBS 缓冲液 (pH = 6.8) 为溶出介质，设定水浴温度 36 ℃，转速 100 r/min，于 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、16.0、20.0、24.0、36.0 h 取溶出液各 2.00 mL，同时补加等量新鲜溶出介质，溶出液过膜，在“2.4.1”项色谱条件下进样测定。按公式 (1) 计算累积溶出度 (m 为总含药量， V 为取样体积， V_0 为溶出介质总体积， C_1 、 C_2 、 C_3 、…、 C_t 分别为第 1、2、3、…、 t 取样时间点质量浓度)，绘制溶出曲线；以狗皮膏为参比样品，其余受试样品按公式 (2) 计算相似因子 f_2 (R_t 为 t 时间参比样品平均溶出量， T_t 为 t 时间受试样品平均溶出量， n 为取样时间点个数)，当 2 条溶出曲线相差 10% 时 f_2 值为 50，即大于 50 时曲线相似^[20]。

累积溶出度 = $\{ [V_0 \times C_t + V(C_1 + C_2 + C_3 + \cdots + C_{t-1})] / m \} \times 100\%$ (1)

$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$ (2)

2.4.3 结果分析 图 6 显示，样品 C~F 与狗皮膏中桂皮醛体外释放度曲线的 f_2 分别为 71.15、74.41、66.25、53.87，均大于 50，表明其体外释药具有相似性，而样品 A、B 的 f_2 分别为 38.72、34.48，均小于 50，说明其体外释药不具有相似性；样品 C~E 与狗皮膏中大黄素体外释放度曲线的 f_2 分别为 82.61、81.04、51.87，均大于 50，表明其体外释药具有相似性，而样品 A、B、F 的 f_2 分别为 40.61、35.09、47.36，均小于 50，表明其体外释药不具有相似性。

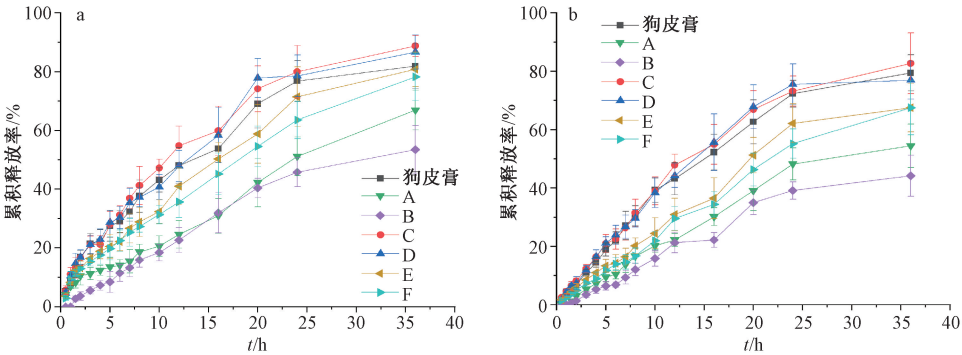


图 6 桂皮醛 (a)、大黄素 (b) 体外释药曲线

2.4.4 模型拟合 分别采用零级动力学方程 ($Q=Kt$)、一级动力学方程 [$\ln (1-Q) = -K_1t$]、Higuchi 平面扩散方程 ($Q = Kt^{1/2}$) 及 Weibull 溶出模型 [$Q = 100 [1 - e^{-(t-a)m/\beta}]$] 进行拟合，结果见表 5~6。

由表 5 可知，当桂皮醛只分布在纤维相时一级动力学方程 R^2 最大，而在其余 5 种样品中以 Weibull 模型拟合的

R^2 最大，并且迟滞时间 α 均大于 0，表明该成分释放时显示迟滞效应，同时 α 越大，溶出的迟滞时间越长，而在狗皮膏和各样品中该参数存在显著性差异；溶出越快，尺度参数 β 越小，而桂皮醛在狗皮膏中溶出最快，样品 F 中最慢，存在显著性差异。

表 5 桂皮醛体外释药模型拟合结果

样品	零级动力学方程		一级动力学方程		Higuchi 平面扩散模型		Weibull 溶出模型			
	K_1	R^2	K_2	R^2	K_3	R^2	α	m	β	R^2
A	1.77	0.989 9	0.017	0.990 1	11.29	0.928 0	—	—	—	—
B	1.67	0.964 0	0.021	0.995 6	11.07	0.969 8	—	—	—	—
C	2.51	0.918 3	0.069	0.989 5	17.11	0.985 6	0.410 3	1.075 6	20.90	0.995 0
D	2.47	0.922 7	0.063	0.975 7	16.72	0.976 5	0.223 5	1.185 3	22.29	0.985 1
E	2.28	0.963 9	0.043	0.981 9	15.07	0.976 0	1.236 1	1.272 6	59.07	0.992 1
F	2.11	0.978 6	0.042	0.980 8	13.95	0.980 9	1.995 0	1.233 1	60.31	0.994 7
狗皮膏	2.32	0.921 1	0.067	0.982 4	15.78	0.984 0	0.898 5	0.984 2	18.48	0.990 1

表 6 大黄素体外释药模型拟合结果

样品	零级动力学方程		一级动力学方程		Higuchi 平面扩散模型		Weibull 溶出模型			
	K_1	R^2	K_2	R^2	K_3	R^2	α	m	β	R^2
A	1.71	0.965 8	0.020	0.984 3	11.30	0.970 2	—	—	—	—
B	1.43	0.952 7	0.017	0.966 9	12.14	0.953 0	—	—	—	—
C	2.53	0.932 4	0.045	0.994 2	17.10	0.982 0	1.109	1.091 0	25.19	0.996 5
D	2.47	0.908 4	0.049	0.986 4	16.79	0.971 2	2.783	1.040 8	32.98	0.988 6
E	2.08	0.960 3	0.024	0.981 2	13.70	0.955 7	—	—	—	—
F	2.02	0.981 4	0.016	0.991 3	13.12	0.959 7	—	—	—	—
狗皮膏	2.47	0.930 4	0.044	0.993 1	16.70	0.984 3	2.783	1.023 9	21.77	0.995 8

由表 6 可知，大黄素在样品 A、B、E、F 中以一级动力学拟合的 R^2 最大，而狗皮膏及样品 C、D 中以 Weibull 模型拟合的 R^2 最大，并且其迟滞效、溶出速率存在显著性差异。

3 讨论与结论

本实验摒弃以往单纯改造黑膏药制备工艺和处方的思路，从其基质微观结构着手，采用现代新型高分子材料和现代先进技术构建药物载入部位不同的结合体系。同时，确定纤维相与连续相比例 为 1：3。

结果显示，6 种制剂与黑膏药基质微观结构均具有高度的相似性，实现了黑膏药基质微观结构的还原，并且其黏性、机械性能及透气性能均满足经皮给药制剂要求；大黄素和桂皮醛只分布在纤维相（样品 A、B）中时，与狗皮膏中相比既不具有相似性，也不符合同一释放模型；大黄素、桂皮醛载入部位与狗皮膏中一致（样品 C、D）时，其释放不但具有相似性，也符合相同的释放模型。其原因一方面可能是不同基质的孔隙面积有所差异，并且孔隙面积越大，药物释放过程中的阻力越小；另一方面，药物被纤维化后的释放机理一般以扩散为主^[21]，样品 C、D 载药双相结合体系具有与狗皮膏一致的体外释药，考虑到同轴纤维制备工艺较单轴纤维复杂，故确定样品 C 为最优双相结合体系，可为后续经皮渗透、体内药动力学研究奠定基础。

综上所述，本实验成功构建的具有黑膏药微观结构的新型经皮给药基质，可为中药复方经皮给药制剂的传承与创新提供新思路。

参考文献：

[1] 张义生, 李 婷, 王利胜, 等. 小儿咳喘贴黑膏药体外经皮渗透行为研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29 (10) :

2401-2403.
[2] 祝浩东. 中药传统黑膏药的发展历史及制法研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45 (5) : 537-541.
[3] Xu Y L, Li K L, Liu Y, *et al.* Black plaster composite fiber prepared by upward electrospinning [J]. *J Appl Polym Sci*, 2019, 136 (23-24) : 47662-47668.
[4] 朱 婷. 基于基质微结构特性与“腠理开阖”作用特质的黑膏药剂型核心内涵研究 I [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
[5] 关蕊茜. 基于基质微结构特性与“腠理开阖”作用特质的黑膏药剂型核心内涵研究 II [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
[6] 张友政, 张学毅. 黑膏药的临床疗效与铅中毒的控制 [J]. 实用中医药杂志, 2008, 24 (7) : 463.
[7] 项丽玲, 苗明三, 曹利华, 等. “有毒”中药外用安全性思考 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (8) : 1710-1714.
[8] 周德和, 傅苏华. 狗皮膏的铅吸收量及工艺改进的研究设计 [J]. 中成药, 1994, 16 (11) : 7.
[9] Saja A M, Akram R J, Emad S A, *et al.* Evaluation of PCL electrospun scaffolds concentration on metformin hydrochloride release ratio [J]. *J Eng Technol*, 2022, 40 (12) : 1659-1670.
[10] Can-Herrera L A, Oliva A I, Cervantes-Uc J M, *et al.* Enhancement of chemical, physical, and surface properties of electrospun PCL/PLA blends by means of air plasma treatment [J]. *Polym Eng Sci*, 2022, 62 (5) : 1608-1618.
[11] Maw M R, Tanas A K, Dashtimoghadam E, *et al.* Bottlebrush thermoplastic elastomers as hot-melt pressure-sensitive adhesives [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15 (35) : 41870-41879.
[12] Ilyin S O, Melekhina V Y, Kostyuk A V, *et al.* Hot-melt and pressure-sensitive adhesives based on styrene-isoprene-styrene triblock copolymer, asphaltene/resin blend and naphthenic oil [J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14 (20) : 4296-4296.

[13] 吴 涵, 杨 婷, 吴雪茹. HMPA 型骨伤消痛贴的制备工艺及其性能研究[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1866-1870.

[14] 袁 橙, 李英鹏, 吕邵娃, 等. 载桂皮醛同轴静电纺丝纳米纤维膜的构建及性能评价[J]. 军事医学, 2021, 45(3): 185-191.

[15] Elsner J J, Shefy-Peleg A, Zilberman M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: microstructure, mechanical and physical properties [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 93(2): 425-435.

[16] Belibi P C, Daou T J, Ndjaka J M B, *et al.* A comparative study of some properties of cassava and tree cassava starch films[J]. *Phys Procedia*, 2014, 55: 220-226.

[17] Aldana A A, Toselli R, Strumia M C, *et al.* Chitosan films modified selectively on one side with dendritic molecules[J].

J Mater Chem, 2012, 22(42): 22670-22677.

[18] Ravindra N K, Sheetal G, Akhil M, *et al.* Fabrication of electrospun nanofibres of BCS II drug for enhanced dissolution and permeation across skin[J]. *J Adv Res*, 2016, 7(3): 483-489.

[19] Yao Z C, Chang M W, Ahmad Z, *et al.* Encapsulation of rose hip seed oil into fibrous zein films for ambient and on demand food preservation via coaxial electrospinning[J]. *J Food Eng*, 2016, 191: 115-123.

[20] 江美芳, 高 崎, 王丹丹. 银杏酮酯片中萆内酯、黄酮苷整合溶出度的测定[J]. 中成药, 2020, 42(10): 2716-2719.

[21] Dash T K, Konkimalla V B. Poly- ϵ -caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: a review[J]. *J Control Release*, 2012, 158(1): 15-33.

六味地黄多孔核壳复合粒子共喷雾干燥工艺优化及其在直压工艺中的应用

李 哲¹, 方双翠¹, 金正吉¹, 朱 琳^{1,2}, 陈富财¹, 朱卫丰¹, 吴艳妮³, 管咏梅¹, 陈丽华¹, 明良山^{1*}

(1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 高等研究院, 江西 南昌 330004; 2. 澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室, 澳门中医药研究发展中心, 澳门 氹仔岛 999078; 3. 华润江中制药集团有限责任公司, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 优化六味地黄多孔核壳复合粒子共喷雾干燥工艺, 并考察其在粉末直压工艺中的应用。**方法** 制备多孔核壳复合粒子, 以碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度为影响因素, 收率、休止角、抗张强度、崩解时限为评价指标, 定制设计优化共喷雾干燥工艺。再评价六味地黄直压片剂的性能。**结果** 最佳条件为碳酸氢铵用量 4.5%, 聚乙烯吡咯烷酮用量 15%, 泵速 10 r/min, 进风温度 130 ℃, 收率、流动性、压缩性、崩解时限分别为 65.74%、48.79°、42.83 N、4.06 min。直压片剂片重差异和脆碎度均符合相关要求。**结论** 本实验成功优化了六味地黄多孔核壳复合粒子, 并且生产出具有高载药量的直压片剂, 可为该结构的实际应用提供理论支撑。

关键词: 六味地黄方; 多孔核壳复合粒子; 共喷雾干燥工艺; 定制设计; 粉末直压工艺

中图分类号: R943 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)10-3416-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.038

目前, 直压已成为片剂生产的首选^[1-2], 但其对粉体功能特性的要求极高^[3], 而采用共处理工艺制备的多孔核壳复合粒子可改善粉体流动性、压缩性及片剂崩解、溶出行为^[4]。课题组前期以六味地黄处方为模型, 采用喷雾干燥共处理, 发现以聚乙烯吡咯烷酮为壳层材料、碳酸氢铵为致孔剂制备的多孔核壳复合粒子具有更好的粉末流动性、压缩性及更短的崩解时限^[5], 但共喷雾干燥是一个传质和传热同时进行的复杂过程, 进口温度、泵速等工艺条件均会对干燥粉末的基本性质和功能性质产生影响^[6-7]。因此, 本实验选择六味地黄方作为模型, 多孔核壳复合粒子的收率、流动性、压缩性及崩解时限作为评价指标, 优化处方用量及共喷雾干燥的工艺参数, 以期制备最优处方与最优

收稿日期: 2024-04-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82003953, 82360777); 中国博士后科学基金资助项目 (2019M662278); 江西省自然科学基金项目 (20202BAB216039, 20232ACB216015); 2020—2022 中国中医学会青年人才支持项目 (2020-QNRC2-07); 江西中医药大学博士科研启动基金项目 (2021BSZR015, 2022BSZR003)。

作者简介: 李 哲 (1988—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂研究。E-mail: lizhezd@163.com

* 通信作者: 明良山 (1989—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂研究。E-mail: jazmaster@163.com