

## 论著 · 中药研究与开发

## 活血止痛纳米凝胶贴膏经皮渗透特性及药效评价

姚瑶<sup>1,2</sup>, 冯伟红<sup>2</sup>, 王岚<sup>2</sup>, 易红<sup>2</sup>, 梁日欣<sup>2</sup>, 何爱萍<sup>3</sup>, 殷晓杰<sup>2</sup>, 杜茂波<sup>2</sup>, 刘淑芝<sup>2</sup>

1.首都医科大学, 北京 100069; 2.中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;

3.江西中医药大学, 江西 南昌 330004

**摘要:**目的 研究微乳/醇质体对活血止痛凝胶贴膏的经皮渗透特性及对药效的影响。方法 采用改进的 Franz 扩散池法进行体外透皮试验,以离体小鼠皮肤为透过屏障,采用超高效液相色谱法测定指标成分丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯的含量,评价活血止痛凝胶贴膏的经皮渗透效果。并采用小鼠醋酸扭体实验比较其抗炎镇痛作用。结果 凝胶贴膏、微乳凝胶贴膏和醇质体凝胶贴膏丹皮酚 24 h 累计透过率分别为 65.30%、61.30%、60.20%,丁香酚 24 h 累计透过率分别为 51.08%、54.71%、55.66%,水杨酸甲酯 24 h 累计透过率分别为 49.20%、65.17%、72.15%。微乳凝胶贴膏大剂量组、醇质体凝胶贴膏中剂量组对减少模型动物腹腔内毛细血管的炎性渗出、降低毛细血管通透性有较好的作用 ( $P < 0.05$ )。结论 基于微乳/醇质体技术的复合型纳米载体可使活血止痛凝胶贴膏中有效成分透过皮肤屏障的能力更优,从而提高药效。

**关键词:** 活血止痛凝胶贴膏; 微乳; 醇质体; 透皮试验; 抗炎; 镇痛

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.02.018

中图分类号: R283.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2017)02-0070-06

**Evaluation on Transdermal Absorption Properties and Efficacy of Huoxue Zhitong Cataplasm** YAO Yao<sup>1,2</sup>, FENG Wei-hong<sup>2</sup>, WANG Lan<sup>2</sup>, YI Hong<sup>2</sup>, LIANG Ri-xin<sup>2</sup>, HE Ai-ping<sup>3</sup>, YIN Xiao-jie<sup>2</sup>, DU Mao-bo<sup>2</sup>, LIU Shu-zhi<sup>2</sup> (1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**Abstract:** **Objective** To study the effects of microemulsion/ethosomes on transdermal absorption properties and efficacy of *Huoxue Zhitong* Cataplasm. **Methods** The improved Franz diffusion cells were used for the in-vitro permeation experiment with rat skins as the barriers, which was used to evaluate the transdermal absorption properties. In the experiment, the contents of paeonol, eugenol and methyl salicylate were used as markers, and detected by ultra performance liquid chromatography to evaluate the transdermal absorption effects. The anti-inflammatory and analgesia activity were evaluated through the writhing plate experiments. **Results** The cumulative release rate of paeonol in *Huoxue Zhitong* Cataplasm, Microemulsion *Huoxue Zhitong* Cataplasm and Ethosomes *Huoxue Zhitong* Cataplasm were, in order, 65.30%, 61.30% and 60.20% in 24 h; eugenol were, in order, 51.08%, 54.71% and 55.66% in 24 h; methyl salicylate were, in order, 49.20%, 65.17% and 72.15% in 24 h. Furthermore, Microemulsion *Huoxue Zhitong* Cataplasm high-dose group and Ethosomes *Huoxue Zhitong* Cataplasm medium-dose group had good effects on reducing the inflammatory exudate of peritoneal capillary and capillary permeability ( $P < 0.05$ ) in animal models. **Conclusion** *Huoxue Zhitong* Cataplasm based on microemulsion/ethosomes nano-technology has good transdermal absorption properties and efficacy.

**Key words:** *Huoxue Zhitong* Cataplasm; microemulsion; ethosomes; transdermal experiment; anti-inflammatory; analgesia activity

基金项目: 国家科技重大专项-重大新药创制 (2014ZX09301306009)

通讯作者: 刘淑芝, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

活血止痛膏由干姜、陈皮、丁香、胡椒、荆芥、牡丹皮、水杨酸甲酯等 28 味中药组成,具有活血止痛、舒筋活络功效,主治筋骨疼痛、肌肉麻痹、痰核流注、关节酸痛<sup>[1]</sup>。原剂型为橡胶膏剂,上市多年,疗效确切,被广泛使用。由于橡胶膏剂透气性差、易致敏<sup>[2]</sup>,故将其改为凝胶贴膏。活血止痛膏处方均含有挥发油等脂溶性成分,而凝胶贴膏是以水溶性高分子材料为基质的外用贴剂,为保证处方药与基质的高度融合,提高制剂稳定性,本研究以凝胶贴膏为载体,微乳/醇质体<sup>[3-5]</sup>为释药系统,制备复合型纳米经皮给药制剂,在解决脂溶性成分与水溶性基质相容性的同时,利用微乳、醇质体纳米化的优势,促进药物经皮渗透。以方中脂溶性成分丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯为定量指标,考察体外经皮渗透特性和对药效的影响,评价微乳、醇质体在中药复方经皮给药制剂中应用的可行性。

## 1 仪器、试药与动物

Waters Acquity HPLC H-Class Core System 超高效液相色谱仪,BSA224S CW 型电子分析天平(德国赛多利斯公司),TK-20B 型 Franz 扩散池(上海铂凯有限公司),透析袋(截留相对分子量 7000,北京经科宏达生物技术有限公司),Z92-BD 多功能搅拌器(天津利华仪器厂)。

活血止痛凝胶贴膏(自制,批号 160615),微乳活血止痛凝胶贴膏(自制,批号 160626),醇质体活血止痛凝胶贴膏(自制,批号 160626);丹皮酚对照品(批号 D-002-140728)、丁香酚对照品(批号 D-064-140728)、水杨酸甲酯对照品(批号 S-018-150728),成都瑞芬生物科技有限公司;甲醇、乙腈为 HPLC 级(美国, Fisher 公司),水为屈臣氏蒸馏水,冰醋酸(北京化工厂,批号 20150704),伊文思蓝(上海化学试剂厂,批号 030712),其余试剂均为分析纯。

昆明种小鼠,雄性,透皮试验小鼠体质量 14~16 g、4~5 周龄,药效学试验小鼠体质量 20~22 g、6~7 周龄,中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,饲养于 SPF 级动物房,动物许可证号 SCXK(军)2012-0004。

## 2 方法与结果

### 2.1 方法学考察

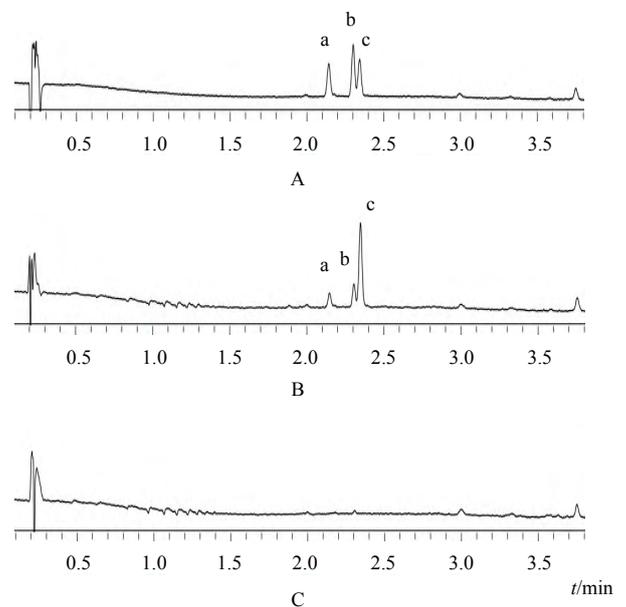
2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯对照品适量,置 25 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,配成浓度分别为 1.48、8.92、18.2 mg/L 的混合对照品储备液。精密量取该储备液 1 mL 于

10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得混合对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取活血止痛凝胶贴膏体外透皮接收液,过 0.20 μm 微孔滤膜,取续滤液,即得。

2.1.3 阴性对照溶液的制备 取凝胶贴膏空白基质体外透皮接收液,过 0.20 μm 微孔滤膜,取续滤液,即得。

2.1.4 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:Acquity UPLC® BEH C18(2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%甲酸水(B),梯度洗脱(0~4 min, 10%~90%A);检测波长:280 nm,柱温:30℃,流速:0.6 mL/min。在上述色谱条件下,对照品溶液、供试品溶液中丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯均分离良好,阴性对照溶液无干扰。色谱图见图 1。



注:A.对照品;B.供试品;C.阴性对照;a.丹皮酚;b.丁香酚;c.水杨酸甲酯

图1 活血止痛凝胶贴膏中3种成分UPLC图

2.1.5 线性关系考察 取混合对照品溶液 3 mL 置 10 mL 容量瓶中,加甲醇稀释并定容至刻度,摇匀,进样 1 μL,再将混合对照品储备液分别进样 0.1、0.5、1.0、2.5、5.0 μL,按“2.1.4”项下色谱条件进样,测定丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯的峰面积,并以各成分的进样质量(ng)为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,计算回归方程。结果显示,3种待测成分在确定的线性范围内线性关系良好,见表 1。

表1 丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯线性关系考察结果

成分	回归方程	r	线性范围/ng
丹皮酚	$Y = 7919.7X + 71.687$	1.000 0	0.044 3 ~ 7.39
丁香酚	$Y = 1728.5X - 155.2$	0.999 9	0.268 ~ 44.6
水杨酸甲酯	$Y = 753.17X + 308.65$	0.999 9	0.547 ~ 91.1

2.1.6 日内精密度试验 分别精密吸取 2、1、12 h 接收液,为高、中、低浓度,于 1 d 内连续进样 6 次,分别测定丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯峰面积,结果显示各成分 RSD 均在 3% 以下,表明仪器精密度良好,见表 2。

2.1.7 日间精密度试验 分别精密吸取 2、1、12 h 接收液,为高、中、低浓度,于 3 d 内每日分别连续进样 6 次,分别测定丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯峰面积,结果显示各成分 RSD 均在 3% 以下,表明仪器精密度良好,见表 2。

2.1.8 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液,分别于 0、2、4、8、12、24、48 h 进样,测定丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯峰面积,结果 RSD 分别为 1.4%、1.2%、0.24%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定,见表 2。

2.1.9 重复性试验 精密吸取 6 份供试品溶液,注入超高效液相色谱仪中,分别测定丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯含量,RSD 分别为 1.3%、1.6%、1.2%,表明方法的重复性良好,见表 2。

表 2 活血止痛凝胶贴膏含量测定方法学考察结果 (%)

指标	浓度	丁香酚	丹皮酚	水杨酸甲酯
日内精密度 RSD	高浓度	2.21	1.43	0.81
	中浓度	1.23	1.59	0.44
	低浓度	0.68	1.09	1.78
日间精密度 RSD	高浓度	2.07	1.33	0.93
	中浓度	1.95	1.93	0.44
	低浓度	1.79	1.94	1.99
稳定性 RSD		1.41	1.15	0.24
重复性 RSD		1.27	1.64	1.21

2.1.10 加样回收率试验 精密量取已知含量的接收液 5 mL,按样品含量 对照品加入量大致为 1 : 1 比例加入丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯混合对照品溶液,加甲醇定容至 10 mL,按“2.1.4”项下色谱条件进行测定,结果丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯的平均加样回收率分别为 98.44%、102.33%、101.93%,RSD 分别为 1.68%、0.65%、1.90%,表明方法的准确度良好,结果见表 3。

2.2 凝胶贴膏基质的制备

2.2.1 活血止痛凝胶贴膏的制备 精密称取处方量活血止痛浸膏和凝胶贴膏基质,混合均匀,制成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得活血止痛凝胶贴膏样品。活血止痛浸膏中丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯含量分别为 1.42、11.19、125.36 mg/g 浸膏。

2.2.2 微乳活血止痛凝胶贴膏的制备 按处方比例称取活血止痛浸膏、樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲

酯与适量中链甘油三酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和丙二醇,按微乳制备工艺混合,使药物溶解完全,于室温采用磁力搅拌器边搅拌边加入处方量的水至澄清透明,即得 O/W 型载药活血止痛微乳,用载药微乳溶胀辅料混合均匀,制成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得微乳活血止痛凝胶贴膏样品。

表 3 活血止痛凝胶贴膏中丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯加样回收率试验

成分	样品含量	加入量	测得量	回收率	平均回收率	RSD
	/μg	/μg	/μg	/%	/%	/%
丹皮酚	0.523	0.533	1.041	97.21	98.44	1.68
	0.529	0.533	1.048	97.21		
	0.534	0.533	1.058	98.28		
	0.533	0.533	1.055	97.84		
	0.542	0.533	1.086	102.00		
	0.542	0.533	1.065	98.08		
丁香酚	3.711	3.830	7.612	101.85	102.33	0.65
	3.849	3.830	7.815	103.55		
	3.906	3.830	7.842	102.77		
	3.839	3.830	7.748	102.06		
	3.866	3.830	7.783	102.27		
	3.785	3.830	7.672	101.50		
水杨酸甲酯	34.281	34.238	68.322	99.99	101.93	1.90
	34.087	34.238	68.168	99.54		
	35.009	34.238	70.147	102.63		
	33.652	34.238	69.241	103.95		
	34.376	34.238	69.629	102.96		
	34.019	34.238	69.642	103.50		

2.2.3 醇质体凝胶贴膏的制备 采用注入法制备活血止痛醇质体,称取处方量冰片、樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯加入胆固醇、磷脂、表面活性剂和维生素 E 油,注入一定量的乙醇,在密闭、温度 35℃、磁力搅拌条件下溶解完全后,将纯水缓慢加入乙醇溶液中,持续搅拌 5 min,搅拌结束后将醇质体放至室温,经 0.20 μm 微孔滤膜过滤,得醇质体。将醇质体与其他药材醇提物混合均匀,即得醇质体浸膏。称取处方量醇质体浸膏和基质,混合均匀,制成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得醇质体活血止痛凝胶贴膏样品。

2.3 体外经皮渗透试验

2.3.1 离体鼠皮的制备 小鼠断颈处死,适量脱毛剂脱去鼠毛,生理盐水冲洗干净,剥离皮肤,去除脂肪层、筋膜,置于生理盐水中,选取完整无破损皮肤。

2.3.2 经皮渗透试验 采用 Franz 扩散池,将活血止痛凝胶贴膏、微乳活血止痛凝胶贴膏、醇质体活血止痛凝胶贴膏分别设为 A、B、C 组,每组精密称取凝胶贴膏 0.500 g/份,平行 5 份。将鼠皮固定在扩散池

与接收池之间，扩散面积为 3.14 cm<sup>2</sup>，接收液为 PEG400-95%乙醇-生理盐水 (1 3 6)，磁力搅拌转速为 350 r/min，控制温度为 (32 ± 0.2)，计时，分别于 1、2、4、8、12、24 h 时间点将接收液全部取出，同时补加同体积的新鲜接收液。将接收液作为供试品溶液，过 0.20 μm 微孔滤膜，采用超高压液相色谱法 (UPLC) 测定供试品中丹皮酚、丁香酚、水杨酸甲酯的含量，分别按照公式计算其累计透过率 (Q)。Q = [∑<sub>i=1</sub><sup>n</sup> C<sub>i</sub>] × V/W × 100。式中，C<sub>i</sub> 为第 i 个时间点样品的质量浓度，V 为每次取样的体积，W 为所取

凝胶贴膏样品中待测成分的含量。以 Q 对透皮时间 (t) 作图，绘制体外透皮曲线。各成分经皮渗透动力学方程见表 4~表 6，透皮曲线见图 2~图 4。

凝胶贴膏、微乳凝胶贴膏和醇质体凝胶贴膏丹皮酚 24 h 累计透过率 (Q<sub>p</sub>) 分别为 65.30%、61.30%、60.20%，丁香酚 24 h 累计透过率 (Q<sub>e</sub>) 分别为 51.08%、54.71%、55.66%，水杨酸甲酯 24 h 累计透过率 (Q<sub>m</sub>) 分别为 49.20%、65.17%、72.15%。不同释药载体的 3 种成分中只有水杨酸甲酯 24 h 累计透过率微乳/醇质体凝胶贴膏具有明显优势，见图 5。

表 4 活血止痛凝胶贴膏中丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯经皮渗透动力学

指标成分	24 h 透皮曲线方程	24 h Higuchi 模型拟合	0~4 h 零级方程
丹皮酚	$Q = 16.277 \ln t + 15.09$ ( $r = 0.9943$ )	$Q = 12.674 t^{1/2} + 8.77$ ( $r = 0.9494$ )	$Q = 7.851 t + 7.672$ ( $r = 0.9964$ )
丁香酚	$Q = 13.056 \ln t + 10.25$ ( $r = 0.9955$ )	$Q = 10.218 t^{1/2} + 5.045$ ( $r = 0.9554$ )	$Q = 5.971 t + 4.991$ ( $r = 0.9965$ )
水杨酸甲酯	$Q = 10.17 \ln t + 19.276$ ( $r = 0.9729$ )	$Q = 7.633 t^{1/2} + 16.072$ ( $r = 0.8953$ )	$Q = 6.311 t + 11.564$ ( $r = 0.9869$ )

表 5 微乳活血止痛凝胶贴膏中丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯的经皮渗透动力学

指标成分	24 h 渗透曲线方程	24 h Higuchi 模型拟合	0~4 h 零级方程
丹皮酚	$Q = 16.571 \ln t + 4.376$ ( $r = 0.9978$ )	$Q = 13.611 t^{1/2} - 3.810$ ( $r = 0.9952$ )	$Q = 5.4567 t + 2.9087$ ( $r = 0.9976$ )
丁香酚	$Q = 15.31 \ln t + 0.863$ ( $r = 0.9799$ )	$Q = 12.716 t^{1/2} - 7.149$ ( $r = 0.9980$ )	$Q = 4.3934 t + 0.959$ ( $r = 0.9993$ )
水杨酸甲酯	$Q = 17.365 \ln t + 10.785$ ( $r = 0.9915$ )	$Q = 13.743 t^{1/2} + 3.463$ ( $r = 0.9663$ )	$Q = 7.0266 t + 5.7118$ ( $r = 0.9977$ )

表 6 醇质体活血止痛凝胶贴膏中丹皮酚、丁香酚和水杨酸甲酯的经皮渗透动力学

指标成分	24 h 渗透曲线方程	24 h Higuchi 模型拟合	0~4 h 零级方程
丹皮酚	$Q = 15.512 \ln t + 10.933$ ( $r = 0.9881$ )	$Q = 12.355 t^{1/2} + 4.190$ ( $r = 0.9978$ )	$Q = 6.273 t + 6.664$ ( $r = 0.9956$ )
丁香酚	$Q = 15.766 \ln t + 3.723$ ( $r = 0.9924$ )	$Q = 12.855 t^{1/2} - 3.905$ ( $r = 0.9978$ )	$Q = 5.323 t + 1.906$ ( $r = 0.9984$ )
水杨酸甲酯	$Q = 16.829 \ln t + 23.488$ ( $r = 0.9978$ )	$Q = 12.886 t^{1/2} + 17.522$ ( $r = 0.9978$ )	$Q = 9.102 t + 13.617$ ( $r = 0.9935$ )

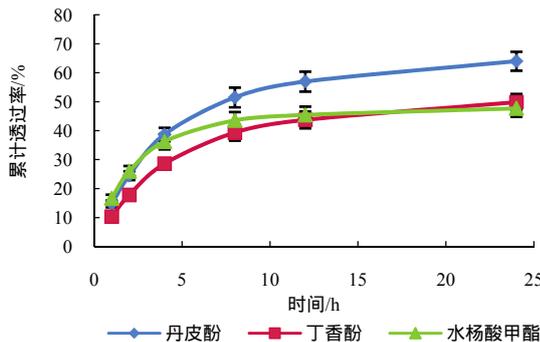


图 2 活血止痛凝胶贴膏中各成分透皮曲线 (n = 5)

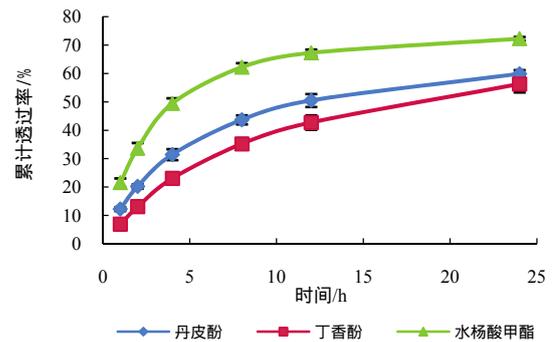


图 4 醇质体活血止痛凝胶贴膏中各成分透皮曲线 (n = 5)

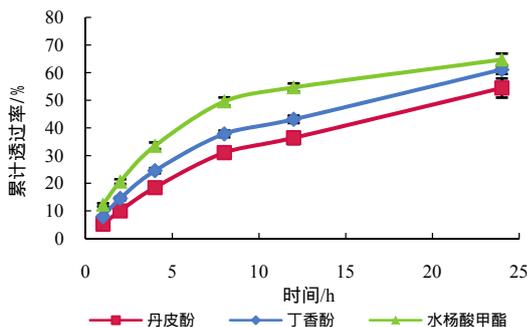


图 3 微乳活血止痛凝胶贴膏中各成分透皮曲线 (n = 5)

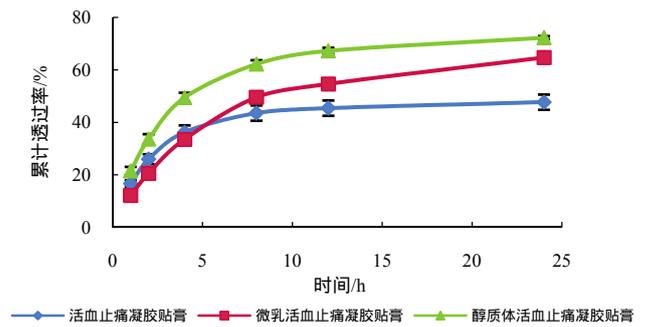


图 5 不同活血止痛凝胶贴膏中水杨酸甲酯累计透过率对比曲线

## 2.4 不同释药载体活血止痛凝胶贴膏药效学比较

2.4.1 给药剂量 本品为已上市产品改剂型,处方剂量不变,折算成小鼠大、中、小剂量为 0.52、0.26、0.13 g 原药材/kg。根据每组剂量计算给药面积,大、中、小剂量分别为 1.29、0.645、0.33 cm<sup>2</sup>/20 g 体质量。制备 A、B、C 样品贴膏,分别为活血止痛凝胶贴膏、微乳活血止痛凝胶贴膏、醇质体活血止痛凝胶贴膏。

2.4.2 分组与给药 动物随机分为 11 组,对照组(空白基质膏贴),阳性药组(涂抹双氯芬酸二乙胺乳胶剂 0.1 g/20 g 体质量),A 样品大、中、小剂量组,B 样品大、中、小剂量组,C 样品大、中、小剂量组,每组 11 只。3 种样品均按上述剂量给药,每日 1 次,贴于小鼠背部皮肤,固定,4~6 h 去除药膏,清洁皮肤,连续 3 d。

### 2.4.3 观察指标

2.4.3.1 扭体次数 于第 3 日给药后 40 min,动物腹腔注射 0.6%醋酸 0.1 mL/10 g 体质量,观察 20 min 内各组出现扭体反应的次数,以腹腔内凹、伸展后肢、臀部抬高为阳性指标。计算 20 min 内小鼠扭体反应次数及药物对扭体反应的抑制率<sup>[6]</sup>,抑制率(%) = (对照组扭体均数 - 药物组扭体均数) ÷ 对照组扭体均数 × 100%。

2.4.3.2 腹腔液吸光度 于给药后 1 h,小鼠静注 0.5%伊文思蓝生理盐水溶液 0.1 mL/10 g 体质量,20 min 后脱颈椎处死,剪开腹部皮肤肌肉,5 mL 生理盐水分数次洗涤腹腔,吸管吸出洗涤液合并,3000 r/min 离心 15 min,取上清液,于 590 nm 波长处比色测定光密度(OD)值<sup>[6]</sup>。

2.4.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2.4.5 药效试验结果 不同释药载体活血止痛凝胶贴膏镇痛抗炎作用比较见表 7。

阳性药组、微乳凝胶贴膏大剂量组、醇质体凝胶贴膏中剂量组 OD 值明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );阳性药组和凝胶贴膏大、中剂量组,微乳凝胶贴膏中、小剂量组,醇质体凝胶贴膏小剂量组扭体次数均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),扭体抑制率在 50%以上。微乳凝胶贴膏大剂量组、醇质体中剂量组对减少小鼠腹腔内毛细血管的炎性渗出,降低毛细血管通透性有较好作用( $P < 0.05$ ),各样品之间作用未见明显差异。

表 7 活血止痛膏 3 种样品镇痛抗炎作用比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ (g 原药材/kg)	OD 值 ( $\bar{x} \pm s$ )	扭体次数 ( $\bar{x} \pm s$ )	抑制率/%
对照组		0.925 ± 0.176	26.4 ± 13.1	
阳性药组	5.0	0.566 ± 0.175**	10.4 ± 6.3 <sup>†</sup>	60.46
A 样品大剂量	0.52	0.854 ± 0.172	12.8 ± 10.5 <sup>†</sup>	51.40
A 样品中剂量	0.26	0.856 ± 0.187	11.4 ± 9.2 <sup>†</sup>	56.61
A 样品小剂量	0.13	0.883 ± 0.205	18.7 ± 11.0	29.23
B 样品大剂量	0.52	0.727 ± 0.216 <sup>†</sup>	13.2 ± 12.2	49.87
B 样品中剂量	0.26	0.878 ± 0.183	13.5 ± 9.6 <sup>†</sup>	48.99
B 样品小剂量	0.13	0.784 ± 0.198	10.1 ± 8.3 <sup>†</sup>	61.66
C 样品大剂量	0.52	0.806 ± 0.193	19.1 ± 11.1	27.58
C 样品中剂量	0.26	0.715 ± 0.202 <sup>†</sup>	18.2 ± 11.1	31.00
C 样品小剂量	0.13	0.835 ± 0.169	10.6 ± 6.5 <sup>†</sup>	59.81

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

## 3 讨论

凝胶贴膏、微乳凝胶贴膏和醇质体凝胶贴膏丹皮酚 24 h 累计透过率分别为 65.30%、61.30%、60.20%,丁香酚 24 h 累计透过率分别为 51.08%、54.71%、55.66%,经  $t$  检验,二者组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );水杨酸甲酯 24 h 累计透过率分别为 49.20%、65.17%、72.15%,凝胶贴膏与醇质体凝胶贴膏组间比较  $P < 0.01$ ,微乳凝胶贴膏与醇质体凝胶贴膏组间比较  $P < 0.01$ ,凝胶贴膏与微乳凝胶贴膏组间比较  $P > 0.05$ ,三者比较,纳米载体对水杨酸甲酯促进经皮渗透效果明显。丹皮酚、丁香酚组间比较差异无统计学意义,可能与其分子量小且均具有芳香走窜特性,容易经皮渗透等因素有关<sup>[7-8]</sup>。其透皮特性基本符合 Higuchi 模型特点。0~4 h 经皮渗透过程符合零级过程,4 h 后透皮速率减慢且非恒速,可能是皮肤表面药物浓度降低,皮肤远端药物扩散缓慢达不到前 4 h 制剂中的药物浓度所致。

从药效试验结果可以看出:不同释药载体的活血止痛膏贴均能不同程度降低由化学刺激引起的腹腔疼痛,减少小鼠扭体次数,提高扭体反应抑制率;且微乳凝胶贴膏大剂量组、醇质体凝胶贴膏中剂量组对减少小鼠腹腔内毛细血管的炎性渗出、降低毛细血管通透性具有较好作用( $P < 0.05$ )。说明将药物纳米化可提高某些药物的累计透过率及透皮速率,从而提高药效<sup>[9-11]</sup>。

将活血止痛膏制成纳米释药载体,增加了药物在整个体系中的溶解度<sup>[12-13]</sup>,药物以分子形式容易透过皮肤。同时,微乳或醇质体将脂溶性成分转化为水溶性,在解决水性凝胶与之相容性并提高了制剂稳定性

的同时,又利用微乳和醇质体在经皮渗透中的优势使药物透过皮肤。因此,采用纳米复合载药释药系统,凝胶贴膏中有效成分透过皮肤屏障的能力更优<sup>[14]</sup>,本研究也为中药复方外用制剂的开发提供了新思路。

#### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1294-1295.
- [2] 梁秉文,刘淑芝,梁文权. 中药经皮给药制剂技术[M]. 北京:化学工业出版社,2013:103-106.
- [3] 李学敏,王琼,兰颐,等. 微乳技术对止痛凝胶膏剂中成分释放和含量变化的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(16):2614-2617.
- [4] 赵振宇,孙浩. 微乳凝胶新制剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(5):411-415.
- [5] 施晓琴,赵继会,王志东,等. 醇质体在经皮给药方面的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(12):352-355.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:305-306,378-379.
- [7] 王森,朱卫丰,欧水平,等. 丹皮酚理化性质及体外经皮渗透性的研究[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):215-219.
- [8] 孙晓彤,刘善新,苏酩,等. 丁香酚透皮吸收的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(11):1579-1581.
- [9] 刘继勇,韩盈,杨明,等. 丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2730-2733.
- [10] LUO M, SHEN Q, CHEN J. Transdermal delivery of paeonol using cubic gel and microemulsion gel[J]. International Journal of Nanomedicine,2011,6:1603-1610.
- [11] 李理宇,王洪权. 新型经皮给药载体——醇质体的研究进展[J]. 中国新药杂志,2010,19(1):33-38.
- [12] 姜素芳,张雪萍,周学军. 丹皮酚自微乳的制备和评价[J]. 中成药,2012,34(5):835-838.
- [13] 刘璇,张振海,陈彦,等. 秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中草药,2011,42(10):1963-1967.
- [14] 杨树俊,王浩. 纳米载体应用于透皮给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2011,42(7):546-553.

(收稿日期:2016-09-23)

(修回日期:2016-10-14;编辑:陈静)