盐酸托烷司琼醇质体凝胶贴膏的制备与体外评价

张　倩[1]，闫娜娜[1,2]，高欣怡[2]，贺　萍[3]，刘万卉[1,2]*

（1. 烟台大学药学院，新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心，分子药理和药物评价教育部重点实验室山东烟台 264005；
2. 山东绿叶制药有限公司，长效和靶向制剂国家重点实验室，山东烟台 264003；3. 烟台大学化学化工学院，山东烟台 264005）

摘要：采用乙醇注入法制备不同载药量的盐酸托烷司琼（TRO）醇质体，并表征所得制品的粒径、ζ电位、形态、包封率和体外经皮渗透性等性质。采用正交试验进行凝胶贴膏中关键辅料的筛选，同时将不同载药量的TRO醇质体制备成凝胶贴膏，解决了醇质体用药不便且难以持续递送药物的问题。体外经皮渗透试验结果表明，载药量0.36%的TRO醇质体凝胶贴膏的经皮渗透率可达到21.66%，24 h累积透皮量为（92.45±6.85）μg·cm^{-2}。进一步比较了该醇质体凝胶贴膏与同浓度水溶液凝胶贴膏的体外释放速率和体外经皮渗透量，结果显示醇质体凝胶贴膏中TRO的释放速度慢于水溶液凝胶贴膏，但其经皮渗透量却显著高于水溶液凝胶贴膏（P<0.05），能够起到缓释且促进渗透的作用。通过黏附性试验证明本研究所制备TRO醇质体凝胶贴膏的黏附性良好，满足贴附需求。

关键词：盐酸托烷司琼；醇质体；凝胶贴膏；体外释放；体外经皮渗透；黏附性

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）04-0530-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.015

Preparation and *in vitro* Evaluation of Tropisetron Hydrochloride Ethosomal Cataplasm

ZHANG Qian[1], YAN Nana[1,2], GAO Xinyi[2], HE Ping[3], LIU Wanhui[1,2]*

(*1. Key Lab. of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005;*
2. State Key Lab. of Long-acting and Targeting Drug Delivery System, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003;
3. School of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005)

ABSTRACT: The tropisetron hydrochloride (TRO) ethosomes with different drug loadings were prepared by ethanol injection method. The particle size, ζ potential, morphology, entrapment efficiency and skin permeability *in vitro* of the products were characterized. Orthogonal design was adopted to screen the critical excipients in cataplasm. Meanwhile, the TRO ethosomes with different drug loadings were incorporated into cataplasms to solve the problems of inconvenient administration and difficult to continuous delivery. The results of *in vitro* transdermal permeation study showed that the percutaneous penetration rate and cumulative permeability within 24 h of the cataplasm containing ethosomes with drug loading of 0.36% were 21.66% and (92.45±6.85) μg·cm^{-2}, respectively. Moreover, the *in vitro* release and *in vitro* skin permeation of the TRO ethosomal cataplasm and common TRO cataplasm with the same concentration were investigated and compared. It was found that the release of TRO from the ethosomal cataplasm was slower than the common cataplasm, while the transdermal permeation of the ethosomal cataplasm was significantly higher than that of the common cataplasm (P<0.05). The tack and peel adhesion of TRO ethosomal cataplasm was investigated, and the results showed good adhesive properties.

Key Words: tropisetron hydrochloride; ethosome; cataplasm; *in vitro* release; *in vitro* transdermal permeability; adhesion

盐酸托烷司琼（tropisetron hydrochloride，**1**）为5-羟色胺$_3$（5-HT$_3$）受体的高效、高选择性拮抗药，主要用于预防和治疗化疗引起的恶心与呕吐[1]。与其他5-HT$_3$受体拮抗药相比，**1**的优势在于不良反应轻、耐受性好、药物相互作用发生率低以及作用

收稿日期：2021-11-24

基金项目：“国家重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09101001）

作者简介：张　倩（1996—），女，硕士研究生，专业方向：经皮给药制剂。

通信作者：刘万卉（1964—），男，教授，从事天然药物ADME研究、长效缓释制剂研究。

E-mail：wanhui@luye.com

时间长[2]。

传统的**1**给药方式为首日静脉注射，d2～d6口服给药。静脉给药只能短时间起效，而经历过手术的恶性肿瘤患者在静脉给药后会有剧烈疼痛感，且胃肠功能障碍也使口服给药困难。因此，研究者逐渐关注到具有缓控释作用、能将药物递送到全身循环的经皮给药系统（transdermal drug delivery system，TDDS）[3]。TDDS能避免肝首过代谢、提高患者顺应性、减少胃肠道不良反应，尤其适于出现恶心与呕吐等症状而不宜口服给药的患者[4]。透皮给药还能维持恒定的血药浓度、避免峰谷现象、减轻药物不良反应，并能在出现不良反应时立即中断给药。

醇质体是近年来药物传递系统中一种具有高变形性、高包封率、高透皮率的新型脂质载体。醇质体具有囊泡结构，由乙醇浓度相对较高（20%～40%）的水/醇或水/醇/磷脂组成[5]，乙醇不但能增加醇质体脂质双分子层的柔韧性，使该弹性囊泡易于通过皮肤的孔隙；而且可打破角质层的脂质结构域，降低其相变温度、增加其流动性，促进药物透过皮肤[6]。与其他脂质载体相比，醇质体易与皮肤脂质融合，能更有效地运送药物通过角质层，进入皮肤更深层甚至血液循环，这对TDDS的设计非常重要[7]。

凝胶贴膏是将药物与亲水性高分子材料、保湿剂、交联剂等混合后制成的具有空间网状充水交联体结构的TDDS，具有载药量大、无刺激、无致敏、血药浓度稳定、皮肤相容性好、透气性好且不含有机溶剂等优点[8]。

1的相对分子质量为320.8，mp 283～285 ℃，水溶解度>5%[9]，其较高的亲水性导致经皮渗透效果不佳，因此关于**1**透皮给药的研究甚少。有研究以醇质体溶液形式进行透皮给药，能有效促进其经皮渗透[10]，但液体制剂作为局部给药制剂时，常因给药不便、黏附性有限、药物易渗漏、醇质体会聚集和融合等而被限制使用。将药物先制成醇质体溶液，再进一步制成凝胶贴膏，使其同时具有醇质体和凝胶贴膏特点的策略已逐渐受到关注[11]。

本研究采用乙醇注入法制备了**1**的醇质体（eth-**1**），并对不同载药量的醇质体溶液进行表征。以初黏力、剥离强度和外观评价的综合评分为指标，筛选凝胶贴膏的关键辅料；并将不同载药量的醇质体与凝胶基质结合制成eth-**1**凝胶贴膏，以体外经皮渗透率为主要指标，筛选最佳载药量。将优化的eth-**1**凝胶贴膏与对照凝胶贴膏进行了体外释放行为和体外经皮渗透性的比较，并评价了其黏附力。

1 仪器与试药

JEM-1400 Plus 120 kV型透射电镜（日本电子株式会社）；ZSU5700型激光动态散射仪（英国Malvern仪器有限公司）；1260型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；XS105型分析天平（德国Mettler Toledo公司）；T25型高速均质机（德国IKA公司）；DHC-6TD型透皮扩散仪（美国Logan公司）；KTQ-100型涂布机（广州德满亿仪器有限公司）；GL21M型高速冷冻离心机（长沙湘智离心机仪器有限公司）；TA.XT Plus型质构仪（英国SMS公司）

1原料药（含量≥98.0%，批号H1816122）和依地酸二钠（EDTA-Na_2）（上海阿拉丁试剂有限公司）；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，含量99.9%，批号TZKH-GG5D）；氟比洛芬凝胶贴膏（北京泰德制药股份有限公司，规格40 mg，批号912198）；蛋黄卵磷脂、胆固醇、明胶、二氧化钛和高岭土（上海麦克林生化科技有限公司）；羧甲纤维素钠（CMC-Na，亚什兰胜牌化学有限公司）；聚丙烯酸钠（Viscomate NP-700，西安天正药用辅料有限公司）；甘羟铝（武汉欣欣佳丽生物科技有限公司）；磷钨酸负染色液（上海源叶生物科技有限公司）；Cuprophan半透膜（德国安捷伦科技有限公司）；0.22 μm微孔滤膜（上海默克化工技术有限公司）；甲醇和乙腈均为色谱纯，乙醇和其他试剂为分析纯。

SPF级BALB/c裸鼠[雌性，体质量16～20 g，常州卡文斯实验动物有限公司，动物合格证编号SCXK（苏）20160010]。

2 方法与结果

2.1 eth-1的处方优化

2.1.1 eth-1的制备

依据文献采用乙醇注入法制备[9]。称取**1**原料药溶于纯化水中，加入定量的蛋黄卵磷脂和胆固醇，

置 50 ℃水浴中，搅拌、分散得到胶体分散液。用注射器缓慢匀速加入乙醇，继续搅拌 30 min。整个制备过程保持 50 ℃恒温。将所得体系置高速均质机中以 8 000 r/min 均质 30 s，再用 0.22 μm 一次性过滤器过滤即得 eth-**1** 溶液，于 4 ℃保存。

2.1.2 eth-**1** 处方中辅料用量的确定

由预试验结果及文献可知[12]，对醇质体制备影响较大的因素包括蛋黄卵磷脂浓度（*A*）、乙醇体积分数（*B*）、胆固醇浓度（*C*）以及药物浓度（*D*）。将每个因素取 3 个水平（见表 1），按 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验。醇质体的经皮透过量不仅与包封率（EE）有关，还与粒径（PS）大小有关。因此以二者为考察指标，采用综合加权评分法处理数据。参照文献计算综合评分[13]：综合评分 =（EE/EE_{max}）×50%+（PS_{min}/PS）×50%。正交试验结果见表 2。极差分析表明，各因素的影响顺序为 *B*>*A*>*C*>*D*，且乙醇体积分数和蛋黄卵磷脂浓度对包封率和粒径有显著性影响。根据综合评分结果确定处方中辅料的用量即蛋黄卵磷脂浓度为 5.0%，乙醇体积分数为 40%，胆固醇浓度为 0.2%，药物浓度为 0.6%。

表 1　正交试验设计因素和水平

Tab.1　Design Factors and Levels of Orthogonal Experiment

水平	因素			
	A/%	*B*/%	*C*/%	*D*/%
1	1.0	20	0.0	0.2
2	3.0	30	0.1	0.4
3	5.0	40	0.2	0.6

表 2　正交试验结果

Tab.2　Results of Orthogonal Experiment

序号	*A*	*B*	*C*	*D*	包封率/%	粒径/nm	综合评分/%
1	1	1	1	1	55.50	201.1	64.78
2	1	2	2	2	61.28	140.4	81.96
3	1	3	3	3	69.66	133.4	89.33
4	2	1	2	3	67.63	185.6	74.64
5	2	2	3	1	77.33	144.9	90.09
6	2	3	1	2	72.43	127.9	93.04
7	3	1	3	2	75.64	181.2	80.24
8	3	2	1	3	82.69	144.1	93.52
9	3	3	2	1	84.14	129.9	99.23

2.1.3 优化处方的验证

采用“**2.1.2**”项下确定的辅料用量，即 **1** 原料药 60 mg，纯化水 6 ml，蛋黄卵磷脂 500 mg，胆固醇 20 mg，乙醇 4 ml，照“**2.1.1**”方法制备 3 批 eth-**1** 样品，测得所得制品的平均包封率为（82.81±1.31）%，平均粒径为（133.2±4.9）nm。

2.2 不同载药量 eth-**1** 的表征

为将 eth-**1** 应用于凝胶贴膏，适当提高载药量（0.6%、1%、3%和 5%）并进行考察。

2.2.1 粒径与 ζ 电位

取 eth-**1** 0.1 ml，经去离子水稀释 100 倍，用激光动态散射仪（测定温度 25 ℃，稳定时间 2 min，测量介质为水）测定粒径大小及多分散性指数（PDI），并测定 ζ 电位，结果见表 3。可见在载药量 0.6%、1%和 3%下，eth-**1** 的粒度分布均一，且比较稳定；当载药量达到 5%时，醇质体粒度分布不均。

表 3　不同载药量醇质体的粒径、PDI 和 ζ 电位（*n*=3）

Tab.3　The Particle Sizes, PDIs and Surface Potentials of Eth-**1** with Different Drug Loadings（*n*=3）

项目	载药量/%			
	0.6	1	3	5
粒径/nm	133.2±4.9	146.7±2.0	138.3±1.7	238.3±4.7
PDI	0.065±0.002	0.025±0.001	0.134±0.003	0.475±0.012
ζ电位/mV	13.55±0.16	22.85±0.08	36.61±0.12	40.68±0.35

2.2.2 形态特征

将 eth-**1** 稀释至适当的倍数，滴至铜网上，用磷钨酸溶液负染，置透射电镜下观察样品的大小及形态，结果见图 1。由图 1 可见，eth-**1** 的外观呈球形或椭球形，有层纹状结构。载药量为 0.6%、1%和 3%的 eth-**1** 粒度分布较均一，而载药量 5%的 eth-**1** 出现聚集，导致其粒度分布不均。

2.2.3 **1** 的含量测定方法

含量测定方法参考相关文献[9]。色谱条件：色谱柱 Welch-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 磷酸二氢钾缓冲液（pH 4.5）∶乙腈（75 ∶ 25），等度洗脱；检测波长 285 nm；流速 1 ml/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μl。

线性试验及方法学考察：精密称取 **1** 对照品 10 mg 于 50 ml 量瓶中，用纯化水溶解并定容，再用纯化水逐步稀释成质量浓度（*c*）为 200、100、50、20、2、1、0.1 μg/ml 的标准溶液，分别进样分析。将

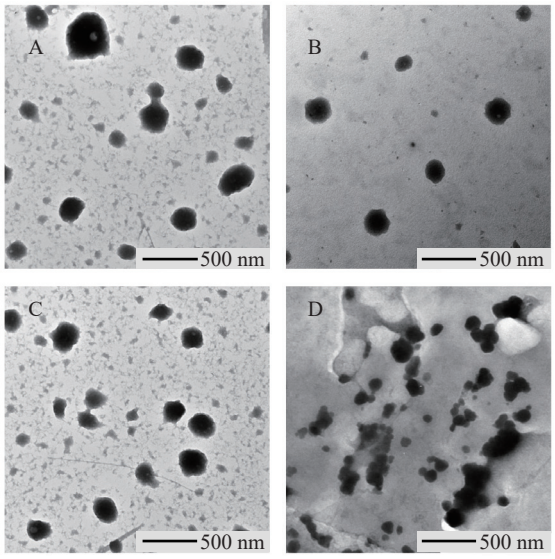


图 1 0.6%（A）、1%（B）、3%（C）和 5%（D）eth-1 的透射电镜照片（×20 000）

Fig.1 TEM Images of 0.6%（A）, 1%（B）, 3%（C）and 5%（D）eth-**1**（×20 000）

峰面积 *A* 和对应的 *c* 进行线性回归，得线性方程为 *A*=39.901*c* − 6.393，R^2=1.000 0，提示 **1** 在 0.1 ～ 200 μg/ml 内线性关系良好。在本色谱条件下，低、中、高浓度（1、20 和 100 μg/ml）**1** 溶液的 RSD 分别为 0.65%、0.48%、0.38%（*n*=5），表明该方法精密度良好。取适量的空白醇质体用甲醇超声破乳，然后分别加入系列浓度的 TRO 标准溶液配制成低、中、高浓度（1、20 和 100 μg/ml）的样品溶液，测得平均加样回收率分别为（99.04±0.60）%、（100.91±0.16）%、（100.45±0.27）%（*n*=5）。

2.2.4 包封率

采用超滤离心法测定醇质体的包封率。精密量取醇质体溶液 1 ml 于 Nanosep® 超滤离心管（截留分子量 10 000）中，在 4 ℃高速冷冻离心（13 986×*g*）90 min 后，取滤液用纯化水稀释至 5 ml，得到游离药物浓度。另精密量取醇质体溶液 0.1 ml 于 10 ml 量瓶中，加适量甲醇超声 15 min 使其完全破乳，再用纯化水定容，得到总药物浓度。以上药物浓度均按“**2.2.3**”项下方法测定，剂量校正后计算包封率，结果见图 2。

由图 2 可知，载药量在 0.6%～ 3%变化时，所得醇质体的包封率并无明显区别，但当载药量增加至 5%时，包封率明显降低（*P*<0.05）。

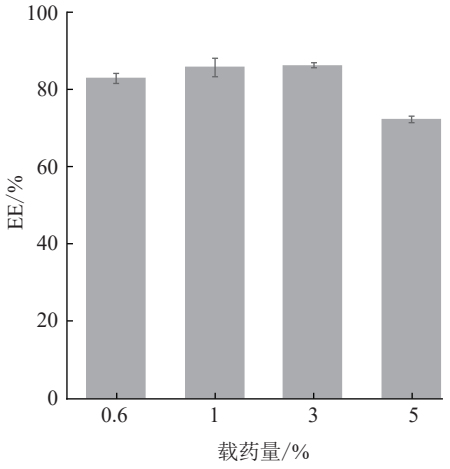


图 2 不同载药量醇质体的包封率（*n*=3）

Fig.2 Entrapment Efficiency of Ethosomes with Different Drug Loadings（*n*=3）

2.2.5 体外经皮渗透性试验

取健康 BALB/c 裸鼠，颈椎脱臼处死，分离出腹部皮肤，小心剔除皮下脂肪组织，用生理盐水清洗干净，剪取适当大小的完整无破损皮肤，平铺固定于 Franz 立式扩散池的扩散界面上，接收池容积为 12 ml，有效扩散面积为 1.767 cm^2，控制恒温水浴温度为（32±0.5）℃，接收池加满已预热的释放介质（0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液，pH 7.4），排尽气泡，池内置电磁搅拌子并以 600 r/min 的转速转动。加入不同载药量的 eth-**1** 溶液（0.5 ml）于裸鼠皮肤的角质层一侧，分别于 3、6、9、12、18 和 24 h 各取样 4.5 ml（同时补加同温等量释放介质），接收液按“**2.2.3**”项下方法进行分析，计算药物累积透皮量（Q_n）、累积透皮率（*Q*），绘制透皮曲线，再计算稳态透皮速率（J_{ss}）。另外，选择含 1% **1** 的 40%乙醇溶液和水溶液作为对照，同法进行透皮试验。所得结果见图 3。

由图 3 可知，在 0.6%～ 3%的载药量变化中，随着载药量增加，24 h 累积透皮量和透皮率均增加；但当载药量增加至 5%时，24 h 累积透皮量低于 3%的 eth-**1**，且透皮率比 0.6%的 eth-**1** 还要低。

相较于溶液组，相同浓度下的醇质体明显促进了 **1** 的渗透（P<0.05）。计算得 1% eth-**1** 的稳态透皮速率为 (35.54±2.58) μg·cm^{-2}·h^{-1}，分别是 **1** 的 40% 乙醇溶液 [(10.75±1.35) μg·cm^{-2}·h^{-1}] 和 **1** 水溶液 [(8.50±0.92) μg·cm^{-2}·h^{-1}] 的 3.31 倍和 4.18 倍。

2.3　eth-1 凝胶贴膏的制备

2.3.1　空白凝胶贴膏的制备

将 CMC-Na 溶于适量甘油和纯化水中，作为 A 相；将明胶 600 mg 加热溶解在纯化水 1.33 g 中，搅拌均匀制成 10.0% 的透明胶体，得 B 相；在甘油 4 g 中依次加入 EDTA-Na_2 43.6 mg、甘羟铝和 Viscomate NP-700，搅拌均匀，得到 C 相；将二氧化钛 50 mg 和高岭土 200 mg 溶解在纯化水 0.67 g 中，制成 4.8% 的溶液，得到 D 相。在 D 相中依次加入 A 相和 B 相，充分搅拌得混合相；将混合相缓缓加至 C 相中，充分搅拌得到凝胶（E 相），将其以 5 mm/s 的速度在室温下涂布于无纺布上，控制涂布厚度为 (2.0±0.1) mm，加盖聚乙烯薄膜，即得空白凝胶贴膏。

2.3.2　1 凝胶贴膏的制备

分别用 eth-**1** 溶液、**1** 水溶液和物理混合物（即 **1** 与醇质体辅料简单混合后的溶液）代替“**2.3.1**”项下 B 相中的纯化水，同法制备，得 3 种凝胶贴膏（载药量均为 0.36%），记作凝胶贴膏 a、b、c。

2.4　凝胶贴膏中关键辅料用量确定

2.4.1　正交试验优化方案及结果

根据前期单因素试验结果及文献[14]，综合考虑后选取对凝胶贴膏质量和特性影响较大的因素在一定范围内进行考察，即以甘油（E）、Viscomate NP-700（F）、甘羟铝（G）和 CMC-Na（H）的质量分数为考察因素进行正交试验，每个因素取 3 个水平（见表 4），按 $L_9(3^4)$ 表进行处方筛选。黏性和成型性是凝胶贴膏的重要属性，初黏力、剥离强度和外观性状可以反映基质处方的优劣，参考文献照下式计算综合评分[15]。

$$综合评分=\frac{外观评价}{外观评价_{max}}\times30\%+\frac{初黏力}{初黏力_{max}}\times30\%+\frac{剥离强度}{剥离强度_{max}}\times40\%$$

表 4　正交试验设计因素和水平

Tab.4　Design Factors and Levels of Orthogonal Experiment

水平	因素			
	E/%	F/%	G/%	H/%
1	24	6.24	0.106	3.16
2	29	8.24	0.156	4.16
3	34	10.24	0.206	5.16

初黏力测定：取凝胶贴膏 1 贴，在 21 ～ 25 ℃ 环境下至少放置 2 h，去除保护层，将粘贴面朝上固定在质构仪的样品台上，以 600 mm/min 的速度

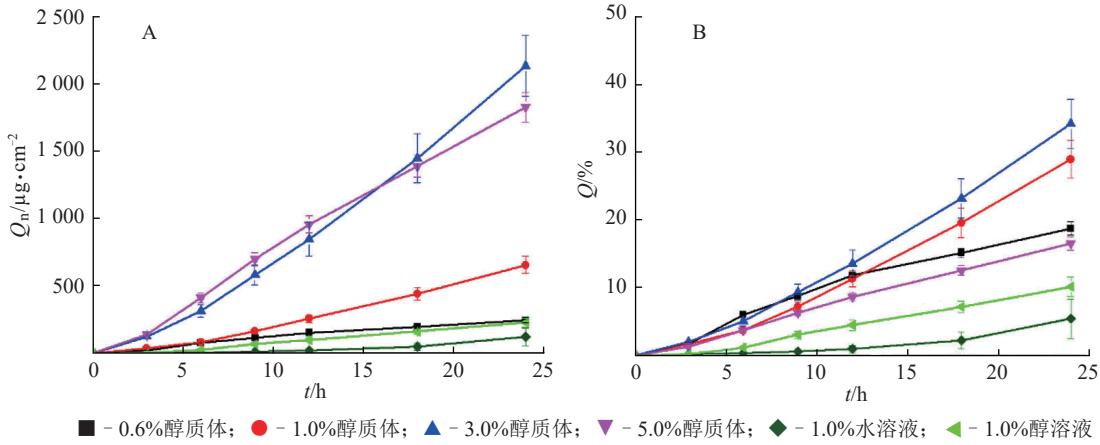


图 3　不同载药量醇质体的累积透皮量（A）和累积透皮率（B）（n=3）

Fig.3　Cumulative Penetration Amount (A) and Permeation Rate (B) of Ethosomes with Different Drug Loadings (n=3)

将探头向下移动至粘贴面，设置压强为 9 804 Pa（φ=7 mm，压力为 0.39 N），接触 1 s，然后以 600 mm/min 的速度剥离，测定样品粘贴面与探针表面剥离时产生的最大载荷。

剥离强度测定：取凝胶贴膏 1 贴，将测试凝胶贴膏切成合适的大小（长 5 cm、宽 2.5 cm），与延伸带连接，以指定角度（180 °）和恒定剥离速率（300 mm/min）在特定条件下去除先前已粘贴到质构仪标准测试板上的凝胶贴膏，根据所需的力计算剥离强度。

外观评价评分标准[16]：外观评价共 6 项，每项满分 5 分，计总分。①膏体涂展性：膏体易涂布，涂布时不断条；②膏体强度：强度适中，不会过强或变软；③均匀度：膏面均匀，无颗粒胶状物；④皮肤残留现象：将贴膏贴于皮肤上，揭开无残留；⑤表面光泽度：反复掀开防黏层，表面仍光滑，无凹洞；⑥漏液情况：将膏体涂布后不漏液。

正交试验结果见表 5。极差分析结果显示，各因素对综合指标影响的大小依序为 $E>G>F>H$，且方差分析表明，甘油、甘羟铝和 Viscomate NP-700 对凝胶贴膏的黏附力和外观有显著影响，最佳处方组合为 $E_2F_1G_2H_2$，即甘油为 29%，Viscomate NP-700 为 6.24%，甘羟铝为 0.156%，CMC-Na 为 4.16%。

表 5 正交试验结果

Tab.5 Results of Orthogonal Experiment

序号	*E*	*G*	*F*	*H*	综合评分/%
1	1	1	1	1	57.79
2	1	2	2	2	65.35
3	1	3	3	3	69.53
4	2	1	2	3	94.30
5	2	2	3	1	89.11
6	2	3	1	2	83.42
7	3	1	3	2	77.34
8	3	2	1	3	61.47
9	3	3	2	1	76.35

2.4.2 优化处方验证

在“**2.4.1**”项下所得优化处方的基础上，照“**2.3**”项下方法制备 3 批凝胶贴膏 a，进行处方验证试验和工艺重现性考察。结果表明，3 批凝胶贴膏的初黏力为（0.374±0.122）N，剥离强度为（0.275±0.021）N，外观评价强度为（26.7±1.2）分，综合评分为（96.37±2.74）%。

将 eth-**1** 凝胶贴膏初黏力和剥离强度值与市售氟比洛芬凝胶贴膏（参照品）相比较，测定结果见表 6，可见本品的初黏力值均略高于参照品，剥离强度相近，可满足使用需求。

表 6 2 种凝胶贴膏的初黏力和剥离强度结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.6 Initial Tack and Peel Strength Results of Two Types of Cataplasms ($\bar{x}\pm s$, n=3)

名称	初黏力/N	剥离强度/N
eth-**1**凝胶贴膏a	0.374±0.122	0.275±0.021
氟比洛芬凝胶贴膏	0.188±0.025	0.273±0.013

2.5 载药量的筛选

凝胶贴膏的体外释放试验和体外经皮渗透试验均采用“**2.2.5**”项的 Franz 扩散池法。其中，释放试验时将凝胶贴膏（1.767 cm^2）粘贴于 Cuprophan 半透膜，分别于 1、2、3、6、9、12、18 和 24 h 时取样，累积释放率结果的计算方法同透皮率；透皮试验时将 eth-**1** 溶液换成凝胶贴膏即可。用载药量分别为 0.6%、1.0%、3.0% 和 5.0% 的醇质体制备，所得凝胶贴膏对应的载药量分别为 0.20%、0.36%、1.07% 和 1.78%，即药物含量分别为 0.26、0.43、1.30 和 2.17 mg。体外累积释放率和体外透皮率的结果见图 4。结果表明，载药量为 0.36% 和 1.78% 的凝胶贴膏的 24 h 累积释放率均接近 40%，并且载药量 0.36% 组的 24 h 体外累积透皮率与 1.07% 时相当，可达到 21.66%。

以上醇质体的加入量均为 4 ml（代替凝胶贴膏中纯化水的最大用量），现将 1% 醇质体的加入量分别调整为 1、2、3 ml，对应得到的凝胶贴膏中载药量分别为 0.09%、0.18%、0.27%，考察其体外释放率和体外经皮渗透性，结果见图 5。可见，当醇质体加入量不同时，其 24 h 累积释放率无明显区别，但 24 h 累积透皮率会随着醇质体用量的增加而增加，当凝胶贴膏载药量为 0.36%（即醇质体加入量为 4 ml）时，24 h 累积透皮量和累积透皮率均较高，分别为（92.45±6.85）μg·cm^{-2} 和 21.66%。因此，

以下试验采用载药量 0.36%的凝胶贴膏。

2.6　不同类型凝胶贴膏的体外评价

2.6.1　体外释放

醇质体凝胶贴膏 a 和含 0.36% **1** 的凝胶贴膏 b 的体外累积释放量（Q_n'）-$t^{1/2}$ 曲线见图 6。二者体外释放过程均符合 Higuchi 方程（相关系数分别为 0.997 8 和 0.998 4），且与凝胶贴膏 b 相比，凝胶贴膏 a 的释放速率较慢（30.665 μg·cm^{-2}·h$^{-1/2}$ vs. 47.281 μg·cm^{-2}·h$^{-1/2}$）。由此表明醇质体凝胶贴膏中 **1** 可以缓慢释放。

2.6.2　体外经皮渗透试验

取“**2.3.2**”项下 3 种类型凝胶贴膏进行体外透皮试验，结果见图 7。可见，凝胶贴膏 a 的 24 h 累积渗透量为（92.45±6.85）μg/cm^2，透皮率为 21.66%，分别是凝胶贴膏 b 和 c 的 3.88 和 3.24 倍，差异具有统计学意义（P<0.05）。且计算得凝胶贴膏 a 的稳态透皮速率为（3.52±0.28）μg·cm^{-2}·h^{-1}，分别是凝胶贴膏 b 和 c[（0.69±0.10）和（0.78±0.12）μg·cm^{-2}·h^{-1}]

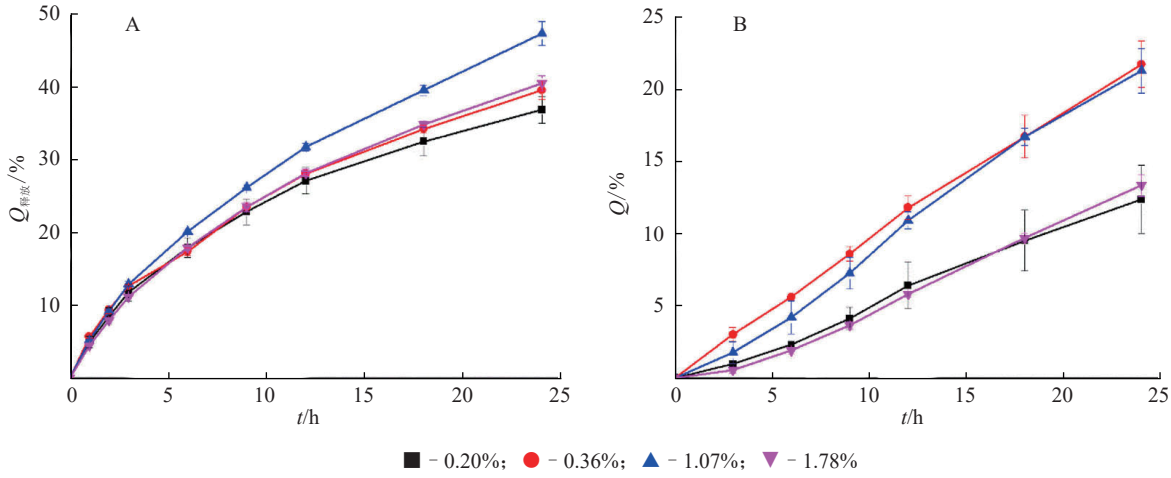
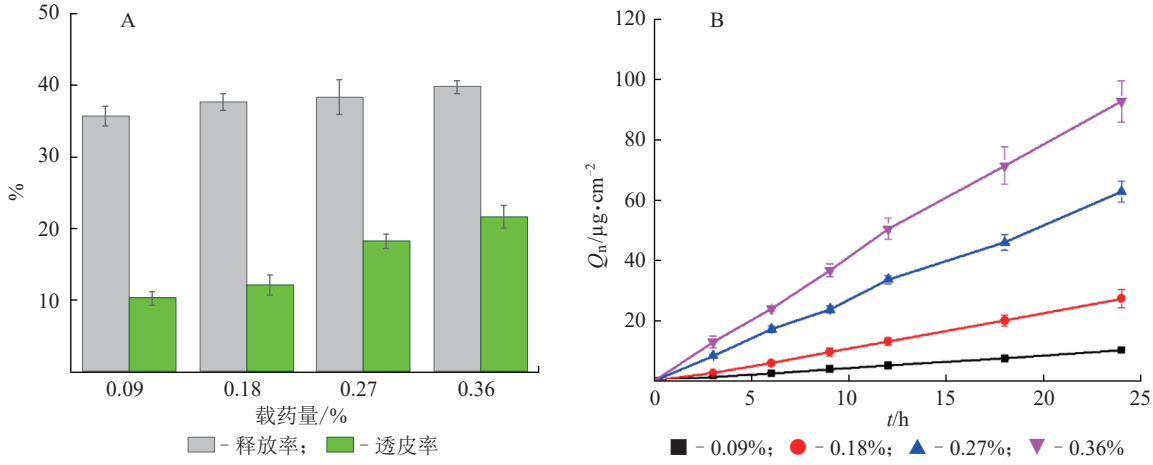


图 4　不同载药量醇质体凝胶贴膏的累积释放率（A）和累积透皮率（B）（n=3）

Fig.4　Cumulative Release Rate（A）and Permeation Rate（B）of Ethosomal Cataplasms with Different Drug Loadings（n=3）



A：24 h 累积释放率和 24 h 累积透皮率，B：累积透皮量

图 5　不同载药量醇质体凝胶贴膏的体外释放和透皮试验结果（n=3）

Fig.5　*In vitro* Release and Transdermal Permeation of Ethosomal Cataplasms with Different Drug Loadings（n=3）

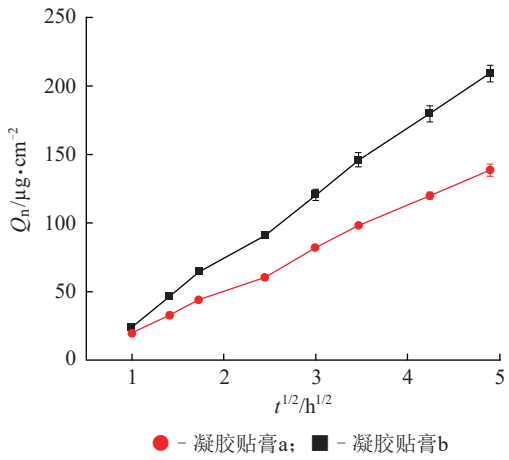


图 6　2 种 1 凝胶贴膏的体外释放曲线（n=3）

Fig.6　*In vitro* Release Curves of Two Types of **1** Cataplasms（n=3）

的 5.10 和 4.52 倍。由此证明将 **1** 包封于醇质体和仅加 **1** 或仅将 **1** 与醇质体辅料混合应用到凝胶贴膏中相比，促进渗透作用更显著。

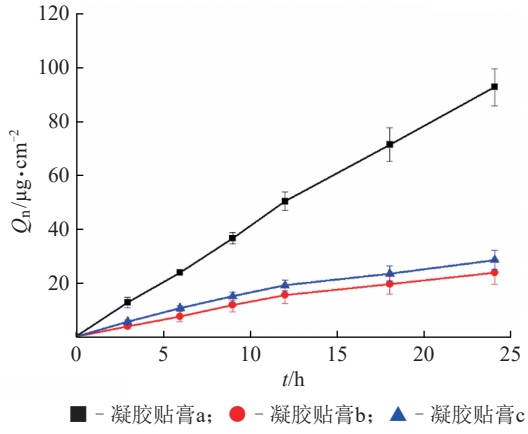


图 7　3 种凝胶贴膏的体外经皮渗透曲线（n=3）

Fig.7　*In vitro* Transdermal Permeation Curves of Three Types of **1** Cataplasms（n=3）

3　讨论

醇质体是近年常用来促进透皮的一种有效手段，醇质体的粒径越小、包封率越高，则越有利于经皮渗透。ABDEL 等以体外透皮率为评价标准，进行 eth-**1** 的处方筛选[9]，而本研究以包封率和粒径为评分指标优化醇质体的处方，结果显示，所选药物浓度对结果影响较小。为将醇质体进一步制成凝胶贴膏，适当提高醇质体的载药量，结果显示较低载药量范围内，醇质体粒度分布均匀，比较稳定，包封率均能达到 80%以上，且载药量越大，体外透皮率越高；同时，比较了 1%的 eth-**1** 与 **1** 水溶液和 **1** 乙醇溶液的体外经皮渗透行为，证明本研究制备的醇质体能明显促进 **1** 的经皮渗透性；而载药量提高至 5%时，醇质体发生聚集，且包封率和透皮率均下降。

本试验首次将 eth-**1** 与凝胶贴膏结合进行透皮给药的相关研究，避免了液体制剂易流动、黏附性差导致的用药不便等弊端。采用安全性、黏稠性和水溶性均较好的 Viscomate NP-700 为凝胶骨架材料[17]，配以甘羟铝为交联剂、甘油为保湿剂，CMC-Na 为增黏剂等制备的醇质体凝胶贴膏膏体光滑细腻、可均匀涂布且外观平整。其中，甘油对凝胶贴膏的质量影响较为显著，可能是因为其作为凝胶骨架、交联剂和交联调节剂的溶剂，对凝胶的形成以及黏度大小至关重要。醇质体凝胶贴膏中的载药量达到一定值后再继续升高，透皮量不再增加，透皮率反而下降（见图 4）。

本试验采用结果较准确、重复性较好的 Franz 扩散池法研究 eth-**1** 凝胶贴膏的释放特征[18]。结果表明，凝胶贴膏 a 中 **1** 的体外释放速度明显小于凝胶贴膏 b，可能是因为醇质体凝胶贴膏的释放受凝胶溶蚀和醇质体的双重作用，一部分 **1** 以游离形式分布于凝胶网状结构，另一部分包封于醇质体中。醇质体中的 **1** 需要先从醇质体中释放到凝胶结构中，再从凝胶中溶蚀释放[19]，起到缓释作用。而体外经皮渗透试验表明，将 eth-**1** 与凝胶贴膏结合后，相对于凝胶贴膏 b 和 c，明显促进了 **1** 的经皮渗透性，可能是载药醇质体与角质层的脂质相互作用，克服了角质层的屏障功能，使得 **1** 的透皮量提高。

参考文献：

[1]　牛桂珍. 止吐类药物综述[J]. 临床合理用药杂志, 2013, **6**(26): 180-181.

[2]　何　舒. 化疗止吐药的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2003, **30**(6): 333-337.

[3]　ALOK R, AISHWARYA S, AKANSA Y, *et al*. A short

review on the formulation of transdermal dermal drug delivery system(TDDS)[J]. *Res J Pharm Dosage Forms Tech*, 2018, **10**(2): 90-94.

[4] BANU T S V, SANDHYA K V, JAYAVEERA K N. Approaches and current trends of transdermal drug delivery system — a review[J]. *Res J Pharm Dosage Forms Tech*, 2013, **5**(4): 177-190.

[5] DAS S K, CHAKRABORTY S, ROY C, *et al*. Ethosomes as novel vesicular carrier: an overview of the principle, preparation and its applications[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, **15**(6): 759-817.

[6] NIU X Q, ZHANG D P, BIAN Q, *et al*. Mechanism investigation of ethosomes transdermal permeation[J]. *Int J Pharm X*, 2019, **1**: 100027.

[7] ZHANG Y B, NG W, FENG X, *et al*. Lipid vesicular nanocarrier: quick encapsulation efficiency determination and transcutaneous application[J]. *Int J Pharm*, 2017, **516**(1/2): 225-230.

[8] 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.

[9] ABDEL-MESSIH H A, ISHAK R A H, GENEIDI A S, *et al*. Tailoring novel soft nano-vesicles 'Flexosomes' for enhanced transdermal drug delivery: optimization, characterization and comprehensive *ex vivo-in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2019, **560**: 101-115.

[10] MA H D, GUO D Y, FAN Y, *et al*. Paeonol-loaded ethosomes as transdermal delivery carriers: design, preparation and evaluation[J]. *Molecules*, 2018, **23**(7): 1756.

[11] ABDULBAQI IM, DARWIS Y, KHAN N A, *et al*. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, *in vivo* studies, and clinical trials[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, **11**: 2279-2304.

[12] 闫菁华. 用于静脉炎的甘草次酸醇质体水凝胶贴剂的研究[D]. 西安: 西北大学硕士学位论文, 2012.

[13] SHEN S, LIU S Z, ZHANG Y S, *et al*. Compound antimalarial ethosomal cataplasm: preparation, evaluation, and mechanism of penetration enhancement[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**: 4239-4253.

[14] 郭香琴. 盐酸氨基葡萄糖巴布剂的制备与质量研究[D]. 重庆: 重庆师范大学硕士学位论文, 2017.

[15] 梁欣健, 李智勇, 焦　锋. 紫荆止痛贴的制备工艺研究[J]. 中医药导报, 2020, **26**(15): 59-61.

[16] 刘淑芝, 费　虹, 汤亚池, 等. 中药巴布剂制备工艺的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, (3): 9-11.

[17] 许建朝, 郭冬薇, 郭圣荣. Viscomate NP-800基吲哚美辛水凝胶贴剂的研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, **10**(22): 4356-4359.

[18] 秦　剑, 刘淑芝, 张　强, 等. 左金微乳凝胶与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, **15**(12): 40-44.

[19] 冯健男. 芍药苷醇质体的制备与透皮性能评价[D]. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2016.