

· 工艺与制剂 ·

## 敷胸方不同剂型的体外透皮吸收效果比较

谢彬<sup>1,2</sup>, 王雪峰<sup>1\*</sup>, 王思源<sup>1</sup>

(1. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学博士后流动站, 沈阳 110032)

**[摘要]** 目的:比较敷胸膏、敷胸巴布剂的体外释放和透皮吸收行为,探讨该复方剂型改良的可行性。方法:应用改良的 Franz 扩散装置,以离体大鼠皮肤为屏障进行体外透皮试验比较敷胸方不同剂型的体外吸收效果并进行初步评价。采用 HPLC 测定大黄酚和大黄素含量,流动相甲醇-0.3% 磷酸溶液(67:33),检测波长 254 nm。结果:巴布剂中大黄酚的累积渗透量( $Q$ )在给药后的各时间点均高于膏剂,大黄素的  $Q$  在给药 2 h 后的其他时间点亦均高于膏剂,且在给药 8 h 后的时间点,与膏剂比较,均具有显著性差异。巴布剂与膏剂中大黄酚、大黄素的体外透皮行为均符合零级过程,在 2~24 h 体外经皮渗透接近恒速;巴布剂中大黄酚、大黄素的渗透曲线方程分别为  $Q = 0.824 1t + 1.973 9 (r = 0.917 7)$ ,  $Q = 0.597 7t + 1.075 7 (r = 0.959 7)$ , 膏剂中大黄酚、大黄素渗透曲线方程分别为  $Q = 0.524 4t + 1.715 3 (r = 0.954 5)$ ,  $Q = 0.297 2t + 1.591 7 (r = 0.925 4)$ 。巴布剂大黄酚、大黄素的 24 h 累积渗透率分别为 77.12%, 56.32%, 膏剂中则分别为 52.24%, 31.16%。结论:巴布剂透皮吸收作用良好,且渗透效果优于膏剂,敷胸方的剂型改良可行。

**[关键词]** 膏剂; 巴布剂; 透皮吸收试验; 大黄酚; 大黄素; 敷胸方

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0001-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150001

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1534.005.html>

**[网络出版时间]** 2014-06-09 15:34

## Comparison of *in vitro* Percutaneous Absorption Effectiveness Between Different Formulations of Fuxiong Prescription

XIE Bin<sup>1,2</sup>, WANG Xue-feng<sup>1\*</sup>, WANG Si-yuan<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2. Post-doctoral Mobile Stations, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare *in vitro* release and percutaneous absorption behavior of Fuxiong creams and Fuxiong cataplasms, then to investigate feasibility of an improved formulation of this compound. **Method:** Modified Franz diffusion device was employed, with isolated rat skin as a barrier, *in vitro* percutaneous absorption effectiveness of different formulations of Fuxiong prescription was compared by *in vitro* percutaneous test. HPLC was used to determine contents of chrysophanol and emodin with mobile phase of methanol-0.3% phosphoric acid solution (67:33) and detection wavelength at 254 nm. **Result:** Cumulative permeation amount ( $Q$ ) of chrysophanol in cataplasms at various time points after administration and  $Q$  of emodin in cataplasms at other time points after administration of 2 h were higher than these in creams, compared with creams,  $Q$  of emodin and chrysophanol in cataplasms from various time points after administration of 8 h had significant differences. *In vitro* percutaneous absorption behavior of emodin and chrysophanol in creams and cataplasms were in line with zero-level

**[收稿日期]** 20131114(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273800)

**[第一作者]** 谢彬,在站博士后,副主任医师,从事中医药防治小儿肺系疾病研究,Tel:024-31961171,E-mail:xb\_color@163.com

**[通讯作者]** \*王雪峰,教授,博士生导师,从事中医药防治小儿病毒性疾病研究,Tel:024-31961175,E-mail:lnzywx@163.com

process, *in vitro* percutaneous penetration in 2-24 h nearly constant speed; Penetration curve equations of chrysophanol and emodin in cataplasms were  $Q = 0.824 1t + 1.973 9$  ( $r = 0.917 7$ ),  $Q = 0.597 7t + 1.075 7$  ( $r = 0.959 7$ ), while that of chrysophanol and emodin in creams were  $Q = 0.524 4t + 1.715 3$  ( $r = 0.954 5$ ),  $Q = 0.297 2t + 1.591 7$  ( $r = 0.925 4$ ). Cumulative permeability of chrysophanol and emodin in cataplasms were 77.12% and 56.32% in 24 h, while that of chrysophanol and emodin in creams were 52.24% and 31.16%, respectively. **Conclusion:** Cataplasms had good percutaneous absorption, and penetrate was better than creams, this study showed that formulations improved of Fuxiong prescription was feasible.

[ **Key words** ] creams; cataplasms; transdermal absorption test; chrysophanol; emodin; Fuxiong prescription

敷胸方源自《伤寒论》承气汤,临床应用 50 多年,由大黄、芒硝、大蒜等药味组成,具有通腑泄热、解毒化痰之功效,治疗小儿肺炎、咳嗽等疾病疗效确切。该方常用水调成膏剂应用于临床,能明显促进肺部水泡音的吸收,大大缩短肺炎的病程。该疗法作为国家十五攻关项目“肺炎证治规律的研究”中部分内容,已经 8 家医院儿科的临床验证,疗效确切<sup>[1]</sup>。目前临床用于治疗小儿咳喘病的外用贴膏很多,但多为传统剂型(散剂、糊剂、饼剂、软膏剂、硬膏剂),新剂型(巴布剂、凝胶剂、膜剂、涂膜剂、离子导入剂)鲜有报道<sup>[2]</sup>。

大黄为方中君药,前期研究发现敷胸膏剂中大黄素和大黄酚含量较多<sup>[3]</sup>。本实验为满足临床医疗服务需要,探索中药外用制剂治疗疾病的机制,拟将该膏剂制成对皮肤刺激性更小的巴布剂<sup>[4]</sup>,并通过 HPLC 比较 2 种剂型中大黄酚、大黄素的透皮吸收效果,探讨将该复方开发成巴布贴制剂的可行性。

## 1 材料

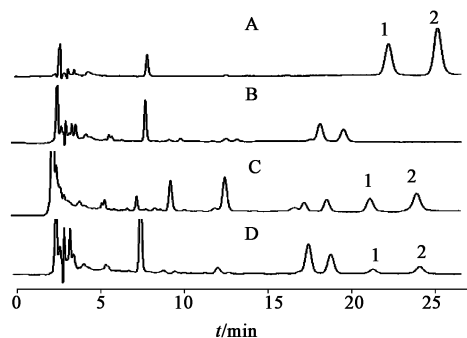
TT-6(B)型透皮吸收试验仪(天津正通科技有限公司, Franz 扩散池,容积 5 mL,内径 9.0 mm), 1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), AE200 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。大黄酚、大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 0796-200910, 0756-201005), 敷胸巴布贴制剂(天津海奥斯科技有限公司提供,批号 101115), 赋形剂(天津海奥斯科技有限公司提供,批号 101020), 敷胸膏剂[辽宁省中医院院内制剂中心提供,批号辽药制字(2003)Z0012], 试剂均为分析纯。

清洁级 SD 大鼠,雄性,体重(200 ± 10)g,由辽宁中医药大学动物中心提供,合格证号辽实动字第(2000)042 号。

## 2 方法与结果

### 2.1 大黄酚、大黄素的含量测定

**2.1.1 色谱条件** Phenomasil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相甲醇-0.3% 磷酸溶液(67:33), 检测波长 254 nm, 流速 1 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温为室温, 进样量 10 μL, 见图 1。



A. 对照品; B. 赋形剂; C. 巴布剂; D. 膏剂;  
1. 大黄素; 2. 大黄酚

图 1 敷胸方不同剂型 2 h 透皮吸收液 HPLC

**2.1.2 对照品储备液的制备** 分别精密称取大黄酚、大黄素对照品 2.20, 5.49 mg, 前者加甲醇溶解并定容至 10 mL, 精密吸取 0.5 mL 至 10 mL 量瓶中, 制成 11 mg·L<sup>-1</sup> 储备液; 后者加甲醇溶解并定容至 25 mL, 精密吸取 2 mL 至 10 mL 量瓶中, 制成 43.92 mg·L<sup>-1</sup> 储备液, 待用。

**2.1.3 供试品溶液制备** 称取敷胸膏、敷胸巴布剂和赋形剂(各 1 贴, 去除盖衬剪碎)各约 1 g, 分别置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 浸渍充分, 加热回流 1 h, 冷却后加甲醇补足失重, 过滤, 精密吸取滤液 10 mL 置烧瓶中, 水浴挥干, 加入盐酸溶液 10 mL, 超声处理 2 min, 加入三氯甲烷 10 mL, 加热回流 1 h, 放凉后置分液漏斗中, 加一定量三氯甲烷洗涤容器, 并入分液漏斗中, 分取三氯甲烷层, 酸液用三氯甲烷多次提取, 合并三氯甲烷液, 减压回收至干, 加甲醇使残渣溶解, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 即得。

**2.1.4 标准曲线绘制** 分别精密称取大黄酚、大黄素对照品储备液 1.04 mL, 置于同一个 10 mL 量瓶

中,加甲醇定容至刻度,得混合对照品溶液。精密吸取混合对照品溶液 2,4,6,8,10,12  $\mu\text{L}$ ,按 2.1.1 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程分别为  $Y = 64.857X - 0.6533$  ( $r = 0.9991$ ),  $Y = 49.503X - 0.5259$  ( $r = 0.9994$ ),线性范围依次为 0.0022 ~ 0.0132, 0.0035 ~ 0.0211  $\mu\text{g}$ 。

**2.1.5 稳定性试验** 取同一供试品溶液,在 12 h 内间隔 2 h 按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果大黄酚、大黄素峰面积的 RSD 分别为 0.31%, 2.2%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

**2.1.6 精密度试验** 取线性范围内低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液,分别按 2.1.1 项下色谱条件连续进样 6 次,结果大黄酚峰面积 RSD 均  $\leq 1.60\%$ ,大黄素峰面积 RSD 均  $\leq 0.15\%$ ,提示该方法精密度很好,符合 HPLC 定量分析的要求。

**2.1.7 重复性试验** 取同一批号样品,按 2.1.3 项下方法平行制备供试品溶液 6 份,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算大黄酚和大黄素含量的 RSD 分别为 0.74%, 0.63%,表明该方法重复性良好。

**2.1.8 加样回收试验** 取已知含量的样品 9 份,每 3 份为 1 组,分别加入低、中、高 3 个质量浓度(大黄酚 0.44, 0.66, 1.06  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 大黄素 0.1756, 0.2635, 0.4536  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )的混合对照品溶液,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算大黄酚、大黄素的平均加样回收率分别为 97.1% ( $\text{RSD} \leq 2.8\%$ ), 98.4% ( $\text{RSD} \leq 2.1\%$ ),表明该方法具有较好的回收率。

**2.2 离体皮肤的制备** 取 SD 大鼠,按 25  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  腹腔注射苯巴比妥钠的方法麻醉,剥离大鼠腹部皮肤,用生理盐水多次冲洗,直到洗液清澈为止,冻存冰箱保存。

**2.3 体外透皮吸收试验** 取敷胸巴布剂、赋形剂、敷胸膏适量,精密称定,黏贴在处理好的大鼠离体皮肤上,使其角质层朝向供给池,真皮层朝向扩散池,置于智能透皮吸收仪中,透皮面积 0.5  $\text{cm}^2$ 。向扩散池中注入生理盐水-乙醇(70:30)混合液 5 mL,保持恒温水浴 ( $37 \pm 0.5$ )  $^{\circ}\text{C}$ ,磁力搅拌速度约 200  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,在 24 h 内每隔 2 h 取样 5 mL,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算累积透过量 ( $Q$ ),结果见图 2。

由图 2 可知,巴布剂中大黄酚的  $Q$  在给药后各时间点均高于膏剂,大黄素的  $Q$  在给药 2 h 后的其他时间点亦均高于膏剂,且在给药 8 h 后的时间点,与膏剂比较,均具有显著性差异。巴布剂与膏剂中

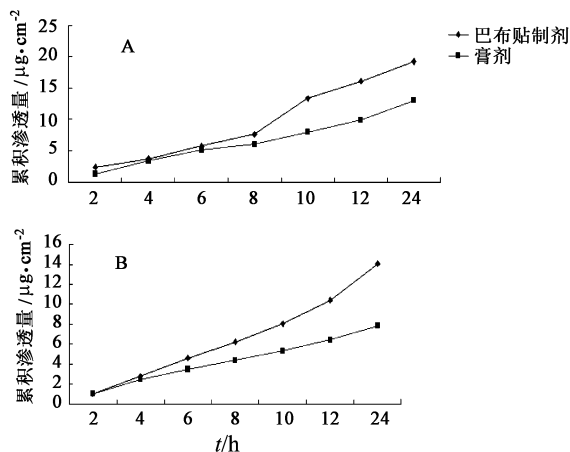


图 2 敷胸方不同剂型中大黄酚和大黄素的经皮渗透曲线

大黄酚、大黄素的体外透皮均符合零级过程,在 2 ~ 24 h 体外经皮渗透接近恒速;巴布剂中大黄酚、大黄素的渗透曲线方程分别为  $Q = 0.8241t + 1.9739$  ( $r = 0.9177$ ),  $Q = 0.5977t + 1.0757$  ( $r = 0.9597$ ),膏剂中大黄酚、大黄素渗透曲线方程分别为  $Q = 0.5244t + 1.7153$  ( $r = 0.9545$ ),  $Q = 0.2972t + 1.5917$  ( $r = 0.9254$ )。巴布剂中大黄酚、大黄素的 24 h 累积渗透率分别为 77.12%, 56.32%,膏剂中则分别为 52.24%, 31.16%,说明巴布剂中大黄酚、大黄素累积渗透率明显高于膏剂,提示巴布剂透皮吸收作用较好,剂型改良可行。

### 3 讨论

巴布剂是一种可搭载各种中药的外治疗法新载体,可克服传统制剂的弊端,具有质量可控、依从性好、携带方便、易于保存等优点,可提高小儿用药依从性<sup>[5]</sup>。在体外透皮吸收试验中,离体皮肤的取材相当重要。大鼠的离体皮肤与介质接触,其中蛋白质等成分容易脱落、溶解,用酸化样液游离出脂溶性大黄素,再加三氯甲烷反复萃取,这样可以清除皮肤中蛋白质等成分,避免对色谱柱的影响。宜选厚度与大小类似的皮肤作为透皮样品;每次要排尽皮肤与接受液间的气泡再加样,减少气泡对有效透皮面积的影响<sup>[6]</sup>。曾选用 0%, 30%, 50% 的乙醇生理盐水液作为接受液以测定大黄酚、大黄素含量,结果显示 30% 乙醇生理盐水液溶解最好,含量最高。

外用药物要起到一定疗效,除了与药物经皮渗透吸收有关,还与其在体内的吸收、代谢、免疫调节等多种因素有关。敷胸巴布剂在制作过程中加入了月桂氮卓酮等渗透剂,可能会与渗透效果明显提高存在一定关系。

## 两种掩味剂对苦参水煎液的掩味作用考察

康冰亚<sup>1</sup>, 施钧瀚<sup>1</sup>, 张璐<sup>1</sup>, 张珊珊<sup>2</sup>, 高晓洁<sup>2</sup>, 刘瑞新<sup>1\*</sup>, 李学林<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2. 河南中医学院, 郑州 450008)

**[摘要]** **目的:**考察甜菊素及新橙皮苷二氢查尔酮对苦味药水提液的抑苦效果。**方法:**以苦参水煎液为研究载体,采用经典人群口尝评价方法,考察苦参水煎液加入不同质量分数掩味剂前后苦度值的变化情况。**结果:**甜菊素质量分数在 0.075%~0.675% 时,可使苦参水煎液苦度级别由Ⅳ逐步下降至Ⅲ,苦度值下降了 0.58~1.26,下降比例 14.0%~30.5%,至 0.675% 时抑苦效果最强,更高质量分数时抑苦效果无显著增加;新橙皮苷二氢查尔酮质量分数在 0.003%~0.081% 时,可使苦参水煎液的苦度级别由Ⅳ下降至Ⅲ,苦度值下降 0.44~1.50,下降比例 10.65%~36.32%;药液下降的苦度值与掩味剂质量分数的对数均成正比。**结论:**2 种掩味剂对苦参水煎液的掩味效果不够理想,但均能在一定程度上降低苦参水煎液的苦度。

**[关键词]** 甜菊素; 新橙皮苷二氢查尔酮; 掩味剂; 苦参水煎液; 苦度值; 口尝评价法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0004-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150004

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1544.016.html>

**[网络出版时间]** 2014-06-09 15:44

## Effects Investigation of Two Kinds of Taste Masking Agents to Decoction of Sophorae Flavescentis Radix

KANG Bing-ya<sup>1</sup>, SHI Jun-han<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>1</sup>, ZHANG Shan-shan<sup>2</sup>,  
GAO Xiao-jie<sup>2</sup>, LIU Rui-xin<sup>1\*</sup>, LI Xue-lin<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of TCM, Zhengzhou 450008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate inhibition effects of bitterness of steviosin and neohesperidin dihydrochalcone on decoction of traditional Chinese medicine with bitter taste. **Method:** Taking decoction of Sophorae Flavescentis Radix as a carrier, classic crowd tasting evaluation method was adopted to investigate

**[收稿日期]** 20140320(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81001646)

**[第一作者]** 康冰亚, 硕士, 主管中药师, 从事中药制剂研究, Tel:0371-66233639, E-mail:kangby2008@163.com

**[通讯作者]** \*刘瑞新, 博士, 副主任药师, 从事中药制剂及分析研究, Tel:0371-66233639, E-mail:liuruixin7@163.com

### [参考文献]

- [1] 魏巍, 白晓红, 王雪峰, 等. 基于临床科研一体化平台儿童肺炎中医内外合治对主症影响的前瞻性研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 323.
- [2] 高成林, 贾晓斌, 陈彦, 等. 中药经皮给药制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2009, 20(9): 707.
- [3] 谢彬. 基于“肺合大肠”理论的敷胸巴布贴干预 IV 诱导小鼠肺炎免疫机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.

- [4] 胡楠楠, 王雪峰, 赵雪, 等. 敷胸巴布贴制剂对健康家兔皮肤刺激实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 39(6): 1168.
- [5] 冷静, 傅超美, 邹亮. 中药经皮给药制剂的研究进展[J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2008, 27(3): 183.
- [6] 于敏, 韩德强, 苏瑾, 等. 乳腺康巴布剂的体外释放实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(2): 135.

[责任编辑 刘德文]