

止痛巴布剂的体外透皮促进剂筛选

周福军^{1,2}, 单淇^{3,4}, 侯文彬^{3,4*}, 华洁^{3,4}, 郭远强²

- (1. 天津药物研究院, 天津 300193; 2. 南开大学药学院, 天津 300071;
3. 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193;
4. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300193)

[摘要] **目的:** 优选止痛巴布剂的体外透皮促进剂。**方法:** 采用 Franz 扩散池, 以磷酸缓冲液 pH 7.4 为接收介质, 经白兔腹部离体皮肤渗透, HPLC 测定阿魏酸含量, 计算药物累积透皮量和累积渗透率, 考察透皮吸收促进剂氮酮、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、丙二醇单独使用或混合使用对阿魏酸体外经皮渗透效果的影响。**结果:** 最佳透皮促进剂为 3% 氮酮 + 3% 丙二醇。*N*-甲基-2-吡咯烷酮几乎不能增加阿魏酸的透过量, 单独加入 2% 氮酮使阿魏酸透过率增加 1.7 倍, 单独加入 3% 丙二醇使阿魏酸得透过率增加 1.4 倍, 3% 氮酮与 3% 丙二醇联合使用使阿魏酸的透过率约增加 2.2 倍。**结论:** 3% 氮酮 + 3% 丙二醇作为止痛巴布剂的透皮促进剂效果最好。

[关键词] 止痛巴布剂; 体外透皮促进剂; 阿魏酸; 氮酮; *N*-甲基-2-吡咯烷酮; 丙二醇

[中图分类号] R283.6, R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0020-04

[doi] 10.11653/syfy2013150020

Screening of *in vitro* Transdermal Enhancer of Odynolysis Cataplasms

ZHOU Fu-jun^{1,2}, SHAN Qi^{3,4}, HOU Wen-bin^{3,4*}, HUA Jie^{3,4}, GUO Yuan-qiang²

(1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China;

3. Tianjin Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines,

Tianjin 300193, China; 4. National & Local United Engineering Laboratory of

Modern Preparation and quality control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize *in vitro* transdermal enhancer of odynolysis cataplasms. **Method:** Franz diffusion cell was adopted with pH 7.4 phosphate buffer as receiving medium, *in vitro* skin permeation studies of ferulic acid were conducted across excised rabbit abdominal skin. The content of ferulic acid was determined by HPLC to calculate cumulative doses of skin permeation and cumulative penetration rate. Effect of used alone or mixed use of azone, *N*-methyl-2-pyrrolidone and propylene glycol on *in vitro* transdermal of ferulic acid was investigated. **Result:** Optimum transdermal enhancer was 3% azone + 3% propylene glycol, it could increase about 2.2 times of transdermal amount of ferulic acid. *N*-methyl-2-pyrrolidone could hardly increase transdermal amount of ferulic acid, alone adding 2% azone could increase 1.7 times and 3% propylene glycol increased 1.4 times. **Conclusion:** 3% Azone + 3% propylene glycol could be as transdermal enhancer for odynolysis cataplasms with optimum effect.

[Key words] odynolysis cataplasms; *in vitro* transdermal enhancer; ferulic acid; azone; *N*-methyl-2-pyrrolidone; propylene glycol

[收稿日期] 20130110(009)

[基金项目] 国家科技支撑计划课题(2007BAI41B06)

[第一作者] 周福军, 在职硕士, 副研究员, 从事中药新药开发及制剂工艺研究, Tel:022-23006903, E-mail:zhoufj@tjipr.com

[通讯作者] * 侯文彬, 硕士生导师, 研究员, 从事天然药物研究, Tel:022-23006903, E-mail:houbw@tjipr.com

巴布剂是透皮给药系统或经皮吸收制剂,载药量大、保湿性强、与皮肤的相容性好、可反复揭贴、给药次数少、使用方便、靶向性强,同时可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的灭活,血药浓度平衡无峰谷现象,可减少毒副反应。但由于皮肤角质层的限速屏障作用,大多数药物的透皮性很差,透皮给药后,渗透速率和渗透量均达不到治疗要求。

止痛巴布剂来源于国家食品药品监督管理局WS-10920(ZD-0920)-2002 消肿镇痛膏,由川芎、当归、茜草等组成,具有理气活血、消肿止痛之功效,主治跌打损伤的肿胀、疼痛等症。方中川芎、当归为主药,二者均含有具有镇痛作用的有效成分阿魏酸,故本实验以阿魏酸透过率为指标,离体兔皮为屏障,考察在不同时间段中透皮吸收促进剂氮酮、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、丙二醇单一或联合应用时对阿魏酸体外经皮渗透的促进情况,为本品的基质处方优选提供依据。

1 材料

TK-12A 型透皮扩散试验仪(上海凯科技贸易公司),1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

止痛巴布剂药膏(自制),健康白色家兔(天津药物研究院新药评价中心提供,雄性,2~3 kg,动物合格证号 0114159),阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110773-200611),氮酮(天津市津科精细化工研究所),*N*-甲基-2-吡咯烷酮(天津市福晨化学试剂厂),羧甲基纤维素钠(天津市辛鑫化工有限公司),聚丙烯酸钠(ISP 公司),丙二醇(天津市鑫昊化工贸易有限公司),乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 止痛巴布剂的制备^[2-3] 取处方量聚丙烯酸钠,用甘油分散,加入适量水,搅拌均匀作为 A 相;聚乙烯醇加适量水于水浴上加热溶解,作为 B 相;将处方量羧甲基纤维素钠、水、甘油与甘羟铝混合物搅拌均匀,作为 C 相;将 A 相、B 相与 C 相混合搅匀,依次加入药膏、促透剂、柠檬酸溶液,搅拌均匀,备用,将膏体稍加温软化后将其涂于无纺布上,烘干,剪切,即得。

2.2 离体皮肤的制备^[4] 将健康白色家兔处死,剥取腹部皮肤,用刀片刮除皮毛,小心剔除皮下脂肪组织及黏连物,用生理盐水洗净,备用,现用现制。

2.3 体外透皮试验^[5] 采用 TK-12A 型透皮扩散试验仪,用滤纸吸干处理好的兔皮表面液体,固定于接

收池上,将相同剂量的样品置皮肤角质层面,接受池中为 pH 7.4 磷酸缓冲液。水浴恒温至(35 ± 1) °C,加搅拌机子匀速搅拌(150 r·min⁻¹),分别于试验开始后 2,4,6,8,12,24 h 从接受池中取出适量接受液,同时各补加等体积新鲜接受液,接受液预先过滤且超声除气泡。将取出接受液减压浓缩蒸干,用 70% 甲醇溶解并定容于 2 mL 量瓶中,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,供 HPLC 进样分析,计算累积渗透量及渗透系数。

2.4 数据处理^[6-7] 接受池体积 6.5 mL,渗透面积 2.54 cm²,累积渗透量(Q) = $\sum C_n$, C_n 为 n 取样时间的阿魏酸释放量,累积透过率 = $\sum C_n/A \times 100\%$, A 为渗透面积含阿魏酸的质量 17.91 μg。

2.5 皮肤渗透液中阿魏酸的含量测定

2.5.1 色谱条件^[8] 迪马 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 200 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1% 磷酸(17:83),检测波长 316 nm,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 35 °C。

2.5.2 对照品溶液的制备 取阿魏酸对照品 9.53 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,即得 0.190 6 g·L⁻¹ 的储备液。

2.5.3 供试品溶液的制备 将取出接受液减压浓缩蒸干,用 70% 甲醇溶解并定容于 2 mL 量瓶中,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液,即得。

2.5.4 标准曲线的制备 取阿魏酸储备液 2 mL 至 50 mL 量瓶中,用甲醇定容。精密吸取该对照品溶液 0.2,1,2,4,8,10 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,按上述色谱条件进样 10 μL,以对照品进样量为横坐标,峰面积积分为纵坐标,得回归方程 $Y = 5\ 129.6X - 1.820\ 6$ ($R^2 = 0.999\ 3$),表明阿魏酸在 0.001 5 ~ 0.076 2 与峰面积呈良好线性关系。

2.5.5 精密度试验 精密吸取阿魏酸对照品溶液(0.762 4 mg·L⁻¹) 10 μL,重复进样 6 次,结果峰面积的 RSD 0.85%,表明仪器精密度良好。

2.5.6 稳定性试验 取同一供试品溶液,按上述色谱条件分别于 0,6,12,24,36 h 进样,结果阿魏酸含量的 RSD 1.63%,表明供试品溶液在 36 h 内稳定性良好。

2.5.7 加样回收率试验 在 24 h 空白皮肤渗透液中加入一定量阿魏酸对照品,按 2.5.3 项下方法制成低、中、高质量浓度的供试品溶液($n = 3$),测定峰面积,结果见表 1。

2.6 透皮促进剂筛选^[9]

表 1 接收液中阿魏酸含量测定的加样回收试验

No.	加入量 /μg	测得量 /μg	回收率 /%	平均 回收率/%	RSD /%
1	0.381 2	0.357 8	93.86	96.96	2.72
2	0.381 2	0.362 0	94.96		
3	0.381 2	0.364 2	95.54		
4	1.524 8	1.456 5	95.52		
5	1.524 8	1.434 2	94.06		
6	1.524 8	1.516 1	99.43		
7	6.099 2	6.078 0	99.65		
8	6.099 2	6.092 0	99.88		
9	6.099 2	6.084 0	99.75		

2.6.1 氮酮对阿魏酸体外经皮渗透的影响 分别在基质中加入 0% , 1% , 2% , 3% 的氮酮, 搅拌均匀制成巴布膏剂, 按 2.3 项下方法进行体外经皮渗透试验, 计算累积渗透率, 结果见表 2。

表 2 氮酮对阿魏酸体外透皮渗透的累积渗透率 (n=3) %

氮酮质量 分数/%	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
0	2.465	7.581	12.008	22.478	24.233	26.159
1	7.724	16.833	18.416	33.849	38.858	39.615
2	9.567	15.984	23.008	41.417	44.134	44.724
3	10.551	18.858	26.260	27.771	41.668	42.452

2.6.2 N-甲基-2-吡咯烷酮对阿魏酸体外经皮渗透的影响 分别在基质中加入 0% , 1% , 2% , 3% 的 N-甲基-2-吡咯烷酮, 搅拌均匀制成巴布膏剂, 按 2.3 项下方法进行体外经皮渗透试验, 计算累积渗透率, 结果见表 3。

2.6.3 丙二醇对阿魏酸体外经皮渗透的影响 分

表 5 氮酮与丙二醇二元透皮促进剂对阿魏酸体外透皮的累积渗透率 (n=3) %

二元体系	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
0	2.031	7.549	12.061	21.050	24.026	26.002
2% 氮酮 + 1% 丙二醇	9.023	19.023	28.159	34.162	42.056	43.126
2% 氮酮 + 3% 丙二醇	10.262	20.059	31.205	38.026	49.815	53.845
2% 氮酮 + 5% 丙二醇	10.325	19.658	33.012	37.156	47.263	50.022
3% 氮酮 + 1% 丙二醇	12.236	23.115	29.152	38.596	50.240	53.162
3% 氮酮 + 3% 丙二醇	14.597	28.452	35.121	42.086	54.471	59.629
3% 氮酮 + 5% 丙二醇	14.020	29.156	34.411	40.741	51.056	57.684

3 讨论

曾尝试采用生理盐水于冰箱中储存离体兔皮过夜, 结果未检出阿魏酸, 后改为现用现制的离体皮肤, 效果较好。曾选择水、生理盐水、pH 7.4 磷酸缓

表 3 N-甲基-2-吡咯烷酮对阿魏酸体外透皮吸收的累积渗透率 (n=3) %

N-甲基-2-吡咯烷酮/%	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
0	2.126	8.228	11.584	21.299	25.276	27.638
1	2.677	10.211	12.283	22.953	26.811	28.937
2	2.244	9.503	13.858	20.591	25.551	26.890
3	2.559	10.865	15.827	22.480	23.937	29.213

别在基质中加入 0% , 1% , 3% , 5% 的丙二醇, 搅拌均匀制成巴布膏剂, 按 2.3 项下方法进行体外经皮渗透试验, 计算累积渗透率, 结果见表 4。

表 4 丙二醇对阿魏酸体外透皮吸收的累积渗透率 (n=3)

丙二醇/%	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
0	1.846	7.987	11.695	22.589	25.862	27.125
1	5.623	14.025	16.589	26.781	32.584	35.569
3	6.589	13.596	16.620	27.816	33.263	36.859
5	6.852	14.628	18.563	29.856	34.159	38.563

2.6.4 二元透皮促进剂考察 在考察单一透皮促进剂的基础上, 选择不同比例的氮酮与丙二醇混合作为促透剂, 加至基质中制成巴布膏剂, 按 2.3 项下方法进行体外经皮渗透试验, 计算累积渗透率, 结果见表 5。

由以上结果可知, 氮酮和丙二醇能改善阿魏酸的透皮吸收, N-甲基-2-吡咯烷酮几乎不能增加阿魏酸的透过量。单独加入 2% 氮酮使阿魏酸的透过率增加 1.7 倍, 单独加入 3% 丙二醇使阿魏酸得透过率增加 1.4 倍, 3% 氮酮与 3% 丙二醇联合使用使阿魏酸的透过率约增加 2.2 倍, 故选用 3% 氮酮 + 3% 丙二醇为止痛巴布剂的体外透皮促进剂。

冲液和 10% 乙醇为接受介质, 结果透过率顺序为 pH 7.4 磷酸缓冲液 > 10% 乙醇 > 水 > 生理盐水, 且 pH 7.4 磷酸缓冲液与体内环境相似, 故选择 pH 7.4 磷酸缓冲液为接受液^[10]。由于中药复方制剂的成

培土清心颗粒提取工艺优选

莫秀梅¹, 陈达灿^{1*}, 李智勇², 王洛临², 刘俊峰¹, 刘焯¹, 薛素琴¹

(1. 广东省中医院, 广州 510120; 2. 广东省中医研究所, 广州 510095)

[摘要] 目的: 优选培土清心颗粒的提取工艺条件。方法: 以挥发油收率为指标, 采用单因素试验考察加水量、浸泡及蒸馏时间对挥发油提取工艺的影响; 以连翘苷提取率和出膏率为综合评价指标, 在单因素试验基础上, 通过正交试验考察提取次数、提取时间、加水量、浸泡时间对水提取工艺的影响。结果: 挥发油最佳提取工艺为加 8 倍量水浸泡 0.5 h, 蒸馏 6 h; 最佳水提取工艺为加 10 倍量水煎煮 3 次, 每次 1 h。结论: 优选的提取工艺简单、稳定、可行, 为培土清心颗粒的成型工艺研究奠定基础。

[关键词] 培土清心颗粒; 提取工艺; 连翘苷; 挥发油; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0023-04

[doi] 10.11653/syfy2013150023

Optimization of Extraction Technology of Peitu Qingxin Granules

MO Xiu-mei¹, CHEN Da-can^{1*}, LI Zhi-yong², WANG Luo-lin¹, LIU Jun-feng¹, LIU Chi¹, XUE Su-qin¹

(1. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Guangzhou 510120, China;

2. Guangdong Provincial Institute of TCM, Guangzhou 510095, China)

[收稿日期] 20130319(104)

[基金项目] 广东省科技厅项目(2011KT488); 广东省科技厅-广东省中医药科学院联合专项(2011KT2120); 广东省财政厅项目(粤财工[2011]572号)

[第一作者] 莫秀梅, 博士, 主治医师, 从事变态反应性皮肤病的临床研究, Tel: 13650755038, E-mail: moxiumeilsamay@163.com

[通讯作者] * 陈达灿, 教授, 博士生导师, 从事皮肤病的临床研究, Tel: 020-81887233, E-mail: 4910702@163.com

分复杂, 指标成分含量均较低, 接受液直接过滤后进样, 难以检测到指标成分, 经预试, 样品处理确定为将取出接受液减压浓缩蒸干, 用 70% 甲醇溶解并定容于 2 mL 量瓶中。

[参考文献]

- [1] 刘淑芝, 郭春燕, 金日显. 中药巴布剂研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 62.
- [2] 李智勇, 孙冬梅, 杜建平. 均匀设计法优选癌痛巴布剂的基质处方研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 1.
- [3] 杨犬凯, 刘志辉, 刘汉清. 消炎镇痛巴布膏剂的体外透皮吸收研究[J]. 中草药, 2011, 42(5): 881.
- [4] 邢建国, 王新春, 赵媛, 等. 复方卡力孜然凝胶剂主要活性成分体外经皮渗透[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 19.

- [5] 楼步青, 黄海波, 李玲慧, 等. 双黄巴布剂体外经皮渗透实验方法研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2490.
- [6] 张伟, 唐明, 张莉, 等. 通窍活血巴布剂体外透皮释药研究[J]. 中医外治杂志, 2011, 21(3): 5.
- [7] 何百寅, 谢友良, 刘常青, 等. 三七提取液中三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Rb₁ 的透皮规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 130.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 124.
- [9] 楼步青, 黄海波. 双黄巴布剂体外透皮促进剂的筛选[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2247.
- [10] 吕游春, 刘幸平, 张兴德. 靛玉红体外透皮研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 29.

[责任编辑 全燕]