

肉桂油巴布剂的研制及体外经皮渗透性实验

高鹏飞¹, 尹爱武²

(1. 大理学院药学院, 云南 大理 671000; 2. 湖南科技学院生命科学与化学工程系, 湖南 永州 425100)

[摘要] 目的: 优选肉桂油巴布剂配方。方法: 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以初黏力、持黏力、物理性状为衡量指标, 进行最佳基质配方筛选; 采用 Franz 扩散池考察处方的体外经皮渗透性, 以 HPLC 测定肉桂油主要成分桂皮醛的浓度, 求其 12 h 内的渗透量及稳态透皮速率。结果: 优选肉桂油巴布剂主要基质配方为卡波姆 1.3 g、甘油 30 g、聚丙烯酸钠 5.5 g, 稳态透皮速率 J 为 $13.44 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。结论: 优选的肉桂油巴布剂配方合理, 具有较好的体外经皮渗透性能。

[关键词] 肉桂油巴布剂; 正交试验; 经皮渗透性;

[中图分类号] R 283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)08-0025-04

Preparation and Percutaneous Permeability in vitro of Rouguiyou Cataplasma

GAO Peng-fei¹, YIN Ai-wu²

(1. Dali University, Dali 671000, China; 2. Department of Life Science and Chemistry, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425100, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the matrix formula of Rouguiyou cataplasma. **Method:** Orthogonal experiment was used to design formula by measuring tack, cohesion and physical properties; percutaneous permeability in vitro was tested by using the franz diffusion cell, the permeation amount of cinnamaldehyde within 12h in vitro was examined by HPLC. **Result:** The optimal formula was acquired with carbomer 1.3g, glycerol 30 g and PAAS 5.5g, and the percutaneous rate is $13.44 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. **Conclusion:** The established preparation technique of cataplasma was feasible, and its percutaneous permeability in vitro was stable.

[Key words] Rouguiyou cataplasma; orthogonal test; percutaneous permeability

肉桂, 始载于《神农本草经》, 中医理论认为, 它具有补火助阳、引火归源、散寒止痛、活血通经等功效, 外用用于风湿、跌打损伤、腰肌劳损引起的肿胀疼痛等症, 治疗效果较好。肉桂油是肉桂的主要提取物, 主要成分是桂皮醛。巴布剂是经皮给药制剂的一种新剂型, 具有载药量大、保湿性强、透气性好等优点。为使肉桂在临床上发挥更好疗效, 该实验研制了肉桂油巴布剂, 并测试了其体外渗透性能。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪; TK12-B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); 初黏力测定仪、持黏力测定仪(济南兰光机电技术有限公

司); 巴布剂涂布机, 自制; sartorius BP110S 电子天平; sartorius CP225D 电子天平; 实验室专用超纯水机(重庆利迪现代水技术设备有限公司)。

卡波姆、聚丙烯酸钠(北京国人逸康科技有限公司); 甘油(天津市大茂化学试剂厂); 乙腈(天津康科德科技有限公司); 桂皮醛对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 111710-200714)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 将聚丙烯酸钠分散于甘油中, 加入透皮促渗剂氮酮、丙二醇, 搅拌均匀, 作为 a 相。将卡波姆溶于水中, 充分溶胀后, 加入肉桂油, 作为 b 相。将 a 相缓慢加入 b 相, 充分混匀, 再将氢氧化铝、酒石酸溶于水后缓慢加入其中, 混匀成粘稠状半固态流体后, 立即涂布于无纺布上, 盖上防粘层, 冲切、包装, 即得巴布剂成品。

2.2 指标的评价标准 对巴布剂质量影响最大的为黏度, 黏度分初黏力和持黏力, 二者有相同的重要

[收稿日期] 20100206(001)

[作者简介] 高鹏飞, 博士, 从事药物新剂型研究, E-mail: gpf1113@126.com

性,其次为物理性状。因此,确定巴布剂指标的评价标准为:初黏力 40 分,持黏力 40 分,物理性状 20 分,合计 100 分。

2.2.1 初黏力^[1] 采用初黏力测定仪测定。参照《中国药典》2005 年版一部附录 E 贴膏剂黏附力测定法项下的初黏力的测定方法,粘住 5 号钢球得 40 分,粘住 4 号钢球得 30 分,依次类推;同时考虑钢球滚下距离的影响:距离越长,黏力越小,即在 5 cm 的膏面上,每下滑 1 cm 减 2 分。以测得的最大值为满分,其余的以与其相比的百分率计算得分。试验结果以一组 3 份供试品的均值表示。

2.2.2 持黏力^[1] 采用持黏力测定仪测定。参照《中国药典》2005 年版一部附录 E 贴膏剂黏附力测定法项下的持黏力的测定方法,以巴布剂自实验板上脱落所需时间表示,以测得的最大值为 40 分,其余的以与其相比的百分率计算得分。试验结果以一组 3 份供试品的脱落时间的均值表示。

2.2.3 物理性状^[2] 此项指标为综合考察评分,根据基质的涂展性、膜残留性、膏体均匀性、贴敷后的柔韧性进行评分。涂展性:涂布容易进行、涂布面光滑平整为佳。膜残留性:取成型巴布剂,180°剥离后,观察残留在聚乙烯薄膜上的量,无残留者为佳。膏体均匀性:所制备的膏体均匀、无颗粒状胶团为佳。以上四项指标各 5 分。柔韧性:此项指标为感官感觉打分。

2.3 正交实验优选基质处方 根据单因素实验结果发现,基质卡波姆用量(A)、甘油用量(B)、聚丙烯酸钠用量(C)对巴布剂质量影响较大,因此对这三种因素用量对配方工艺的综合影响进行考察。选用 $L_9(3^4)$ 正交表安排正交实验,对依实验表所列配方制备的巴布剂样品分别进行黏性测定及物理性状的感官评分,正交实验设计因素水平见表 1,实验安排及结果、方差分析见表 2,3。基质规模为 100 g。

表 1 正交实验的因素水平

Level	A Carbomer/g	B Glycerol/g	C PAAS/g
1	0.7	25	4.5
2	1.0	30	5
3	1.3	35	5.5

由正交实验结果分析可知,各因素影响巴布剂质量的能力大小为: $C > A > B$; 通过方差分析,可知 C 对巴布剂质量有显著性影响。

表 2 正交实验结果

No.	A	B	C	D	Tack	Cohesion	Physical properties	Total scores
1	1	1	1	1	23	25	11	59
2	1	2	2	2	27	30	17	74
3	1	3	3	3	32	33	12	77
4	2	1	2	3	33	34	16	83
5	2	2	3	1	35	37	18	90
6	2	3	1	2	24	26	12	62
7	3	1	3	2	39	38	14	91
8	3	2	1	3	31	28	15	74
9	3	3	2	1	32	31	12	75
I	210	233	195	224				
II	235	238	232	227				
III	240	214	258	234				
R	10	8	21	3.3				

表 3 正交实验结果的方差分析

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
A	172.22	2	86.11	9.81	
B	106.89	2	53.44	6.09	
C	668.22	2	334.11	38.06	< 0.05
Error	17.56	2	8.78	—	

$F_{0.01}(2, 2) = 99.0$, $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$ 。

综合以上分析,选择 $A_3 B_2 C_3$ 为优化处方,即卡波姆 1.3 g、甘油 30 g、聚丙烯酸钠 5.5 g。

用优选的处方制备 3 批巴布剂,综合得分分别为 91, 92, 89, 表明工艺重现性较好。

2.4 体外渗透性研究

2.4.1 色谱条件: Diamonsil C_{18} (2) (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱,流动相乙腈-水-冰醋酸(体积比 50:50:0.3);柱温 30℃;检测器 DAD;检测波长 290 nm;流速 1.0 mL·min⁻¹;进样量 10.0 μL。

在此条件下,理论塔板数以桂皮醛计不低于 3 000,空白鼠皮浸出物不干扰测定,空白鼠皮浸出液和贴巴布剂的鼠皮浸出液的 HPLC 色谱图见图 1

2.4.2 标准曲线的绘制 精密称取桂皮醛对照品 93.60 mg,加无水乙醇溶解配制成 936 μg·mL⁻¹ 桂皮醛对照品储备液,经适当稀释,按倍数稀释法制备浓度分别为 46.80, 23.40, 11.70, 5.85, 2.925, 1.4625 μg·mL⁻¹ 的 30% 乙醇/生理盐水对照品溶液,分别取对照品溶液 10 μL,在在 **2.4.1** 项色谱条件下进行 HPLC 测定。将桂皮醛峰面积

(Y) 对桂皮醛浓度(X) 进行线性回归, 即得标准曲线方程: $Y=111.8X-8.9819$ ($R^2=0.9999$), 结

果表明桂皮醛进样量在 $1.4625 \sim 46.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好。

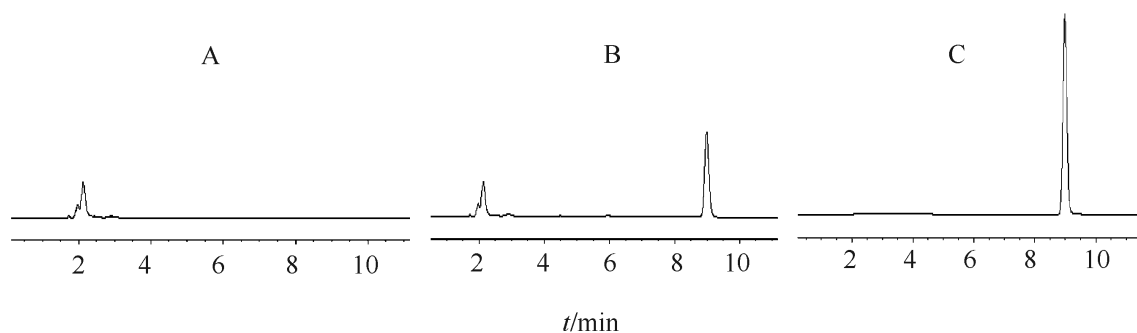


图 1 桂皮醛含量测定 HPLC 色谱

2.4.3 精密度测定。取“2.4.2”项下低、中、高 3 种质量浓度($2.925, 11.70, 42.12 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的对照品溶液, 在 2.4.1 项色谱条件下, 分别在一日内不同时间进样 5 次, 测定峰面积, 计算日内精密度, 结果日内 RSD 分别为 1.78%, 1.03%, 0.84%; 再每日进样 1 次, 连续测定 5 d, 计算日间精密度, 结果日间 RSD 分别为 2.31%, 1.35%, 1.47%。

2.4.4 回收率试验。取“2.4.3”项下 3 种浓度样品各 3 份, 在 2.4.1 项色谱条件下重复测定 3 次, 由标准曲线方程计算其测定值, 测定值与真实值的比值为回收率, 结果平均回收率 98.26% (RSD 1.34%, $n=9$)。

2.4.5 体外渗透性测定方法 鼠皮的制备: 取雄性 SD 大鼠($200 \pm 20 \text{g}$) 颈椎脱臼法处死动物后, 即刻以电动理发剪剔除腹部鼠毛、剥离皮肤, 将取下的皮肤平铺于干净的玻璃板上, 角质层朝下, 用刀片小心剔除皮下的脂肪组织及粘连物, 用生理盐水反复冲洗干净, 最后置于自封袋中, 加入少量生理盐水浸润鼠皮, 密闭放于冰箱(-20°C) 中保存, 实验前目视检查鼠皮的完整性, 不能有任何破损。测定: 采用 TK12-B 型透皮扩散试验仪, 取预处理过的鼠皮, 用滤纸反复吸干后, 将鼠皮固定于扩散池的两个半池之间, 角质层面向供给池。接收池中加入空白接收液(30% 乙醇/生理盐水), 并排除接收池中的气泡, 保持(32 ± 0.2) 恒温水浴, 磁力搅拌转速为(200 ± 5) $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 搅拌平衡 1 h 后倾出接收池中液体, 冲洗干净, 重新注入新鲜接收液。将适宜面积的巴布剂($2.72 \text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 以肉桂油中主要成分桂皮醛计) 撕去防粘层后, 贴于鼠皮有角质层的一面, 然后分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 从接收池中接收介质全部取出, 每次取样后补加相同体积的新鲜接收液。样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 超出线性范围的适当稀释, 在 2.4.1 项色谱下进样测定。

2.4.6 数据处理 按下列公式计算药物的单位面积累积渗透量

$$C_n = C_i (i = 1 \sim n) \quad Q_n = C_n V/A$$

C_n : t 时间药物的校正浓度; C_i : t 时间药物的测定浓度;

V : 接受液的总体积(7 mL); A : 有效扩散面积(2.92cm^2)

Q_n : t 时间药物的单位面积累积渗透量;

以药物的单位面积累积渗透量 Q ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) 为纵坐标, 时间 t 为横坐标作图, 可以得到药物的累积渗透曲线。对曲线中的直线部分进行回归, 所得线性方程的斜率即为该条件下药物的稳态透皮速率 J ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)。

表 4 巴布剂体外经离体鼠皮累积释放量($n=6$)

T/h	2	4	6	8	10	12
$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	10.27	49.31	78.54	103.06	126.80	147.01
	± 1.35	± 5.79	± 6.97	± 14.62	± 13.16	± 23.47

2.4.7 结果与分析 巴布剂体外经离体鼠皮渗透动力学曲线为 $Y=13.44X-8.24$ ($r=0.9865$), 见图 2。

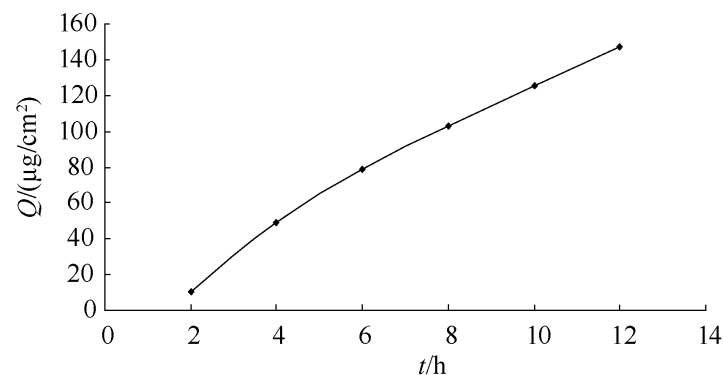


图 2 巴布剂体外经离体鼠皮渗透动力学曲线($n=6$)

实验结果表明筛选出的巴布剂处方可稳定持续释放桂皮醛, 持续释放可达 12 h 以上; 稳态透皮速率 J 为 $13.44 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

3 讨论

巴布剂基质中含有多种成分, 在制备过程中要特别注意原料混合顺序、搅拌速度的控制, 其中水溶

性高分子化合物搅拌时应注意速率不能过快, 否则其相对分子质量降低后就得不到应有的黏性。

经皮给药系统中, 药物透过皮肤的主要屏障是角质层, 它限制了药物透过皮肤的速度和程度, 如何采用物理、化学方法进一步提高巴布剂中桂皮醛的经皮渗透量及速率, 是下一步研究中要重点解决的问题。

文献报道肉桂及其制剂以桂皮醛为指标的测定方法有 GC^[3]、HPLC^[4] 等。本文采用的 HPLC 测定桂皮醛, 结果样品分离效果较好, 阴性样品对测定无干扰, 方法简便, 可操作性强。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录 E 贴膏剂黏附力测定法, 65.
- [2] 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, 7(3): 9.
- [3] 邱琴, 刘廷礼, 崔兆杰. 桂枝挥发油化学成分的 GC/MS 分析[J]. 药物分析杂志, 2000, 20(4): 248.
- [3] 许竹梅, 韩永涛, 赵学燕. 散寒活血膏中桂皮醛的 HPLC 含量测定[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(1): 124.

[责任编辑 仝燕]

本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿, 请登录本刊网站 [www. syfjxzz. com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员, 登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后, 如录用, 请按通知要求交纳论文发表费。(见本刊稿约 7 投稿及缴费)