

[制 剂]

桂枝茯苓透皮贴剂的制备

吴素香, 闫 冉, 石森林, 葛卫红
(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘要: **目的** 制备桂枝茯苓透皮贴剂。**方法** 以压敏胶和促渗剂种类、溶剂种类和用量、载药量为影响因素, 贴剂外观、成型性、黏附性、提取物分散性为评价指标, 单因素试验优化制备工艺。再考察芍药苷、肉桂酸、丹皮酚在大鼠皮肤上的稳态渗透速率。**结果** 最佳条件为 Duro-Tak 87-2677 聚丙烯酸酯压敏胶 (基质), 提取物与丙二醇 (溶剂) 比例 1 : 0.5, 促渗剂 3% 氮酮, 载药量为 20%, 所得透皮贴剂具有理想的初黏力和持黏力。3 种成分平均透皮速率分别为 34.32、1.684、72.90 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 平均释放速率分别为 26.81、1.523、111.8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 其体外经皮渗透曲线均符合 Higuchi 方程。**结论** 桂枝茯苓透皮贴剂制备工艺简便稳定, 体外经皮渗透性能良好。

关键词: 桂枝茯苓透皮贴剂; 制备; 芍药苷; 肉桂酸; 丹皮酚; 体外经皮渗透; 单因素试验

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2018)03-0571-07
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.012

Preparation of Guizhi Fuling transdermal patch

WU Su-xiang, YAN Ran, SHI Sen-lin, GE Wei-hong
(Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare Guizhi Fuling transdermal patch. **METHODS** With kinds of pressure-sensitive adhesive and penetration enhancer, kind and consumption of solvent, drug loading as influencing factors, appearance, formability and viscosity of patch, extract dispersion as evaluation indices, single factor test was applied to optimizing the preparation. And subsequent *in vitro* transdermal absorption test was performed to investigate the steady-state permeation rates of paeoniflorin, cinnamic acid and paeonol onto rat skins. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be Duro-Tak 87-2677 polyacrylate pressure-sensitive adhesive (matrix), 1 : 0.5 for ratio of extract to propanediol (solvent), 3% azone as a penetration enhancer, and 20% for drug loading, the obtained transdermal patch demonstrated both ideal initial adhesion force and holding adhesion force. These three constituents' average transdermal rates were 34.32, 1.684, 72.90 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ with the average release rates of 26.81, 1.523, 111.8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, respectively, whose *in vitro* transdermal permeation curves conformed to Higuchi equation. **CONCLUSION** Guizhi Fuling transdermal patch processed with simple and stable preparation technique exhibits good *in vitro* transdermal permeation performance.

KEY WORDS: Guizhi Fuling transdermal patch; preparation; paeoniflorin; cinnamic acid; paeonol; *in vitro* transdermal permeation; single factor test

桂枝茯苓丸始载于东汉名医张仲景的《金匱要略》, 由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍药组成, 具有活血、化瘀、消癥之功效, 用于妇人宿有癥块, 或血瘀经闭、行经腹痛、产后恶露不尽^[1], 是治疗妇科血瘀疾病的首选药物之一^[2-6]。目前,

桂枝茯苓丸在临床上均为口服剂型, 但口服给药常因肝脏的首过效应而降低药效。脐中 (神阙穴) 是经皮给药的理想部位之一, 前期研究表明, 桂枝茯苓方中的挥发性有效成分肉桂酸、丹皮酚等容易透皮吸收, 并且能促进方中其他有效成分 (如芍

收稿日期: 2017-05-05
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81274090); 浙江省重点科技创新团队项目 (2012R10044-01)
作者简介: 吴素香, 博士, 教授, 研究方向为中药制剂。Tel: (0571) 61768155, E-mail: Wsx173@126.com

药苷和苦杏仁苷)的吸收,因此将其制成外敷脐部的透皮贴剂具有独特的优势。本研究在筛选、提取、纯化桂枝茯苓方有效成分的基础上,制备了其透皮贴剂。

1 材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent Technologies 公司);KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);AG135 型电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);TK-12D 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);D116-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。芍药苷(批号 110736-201438,含量 96.4%)、肉桂酸(批号 110786-200503)、丹皮酚(批号 110708-201407,含量 99.9%)对照品(中国食品药品检定研究院);丙烯酸酯压敏胶(Duro-Tak 87-2852、Duro-Tak 87-2677,批号 OH02567521、OH02557521,德国汉高公司)。甲醇、乙腈为色谱纯(批号 12115009、15115084,美国天地公司);1,2-丙二醇(批号 20081206,如皋市金陵试剂厂);氯化钠注射液(批号 GS1309042,广州百特医疗用品有限公司);氮酮(批号 B1227018,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);油酸(批号 C10034124,上海麦克林生化科技有限公司);PEG400(批号 100731,上海浦东高南化工厂);薄荷脑(批号 1407024,浙江中医药大学中药饮片厂);其余试剂均为分析纯。SD 大鼠,体质量(200±20)g,由浙江省医学科学院实验动物中心提供,动物饲养生产合格证号 SCXK(浙)20140001。

2 方法与结果

2.1 提取物制备 按桂枝茯苓丸处方比例,将桂枝、牡丹皮用水蒸气蒸馏法提取挥发油(A),芳香冰冰箱冷藏,收集析出的丹皮酚(B);茯苓用乙醇提取,提取液回收乙醇,减压干燥,得到茯苓醇提取物(C);桃仁经灭酶^[7]、石油醚脱脂后加入赤芍,乙醇回流提取^[8],提取液回收乙醇,蒸干,得赤芍、桃仁提取物(D)。A+B+C+D 即为提取物。

2.2 透皮贴剂制备 将提取物用溶剂溶解后,加入丙烯酸酯压敏胶和促渗剂,搅拌混匀,超声除去气泡,均匀涂布于防黏层上,静置挥干溶剂,烘箱低温交联固化,冷却后压覆背衬材料,即得。

2.3 压敏胶选择 选择 Duro-Tak 87-2852、Duro-Tak 87-2 677 两种型号,制备载药量 10% 的透皮贴

剂,对胶液外观、涂展性及黏附性进行比较,结果见表 1。由表可知,相同载药量下 Duro-Tak 87-2677 的内聚力较好,因此选择其制备桂枝茯苓透皮贴剂。

表 1 不同压敏胶对透皮贴剂的影响

Tab. 1 Effects of different pressure-sensitive adhesives on transdermal patch

型号	拉丝情况	涂展性	黏性
Duro-Tak 87-2852	部分拉丝	较好	适宜
Duro-Tak 87-2677	无拉丝	较好	适宜

2.4 溶剂选择 提取物加入 5 倍量不同溶剂,以溶解性、细腻度为指标,考察其在不同溶剂中的分散效果,结果见表 2。由表可知,不同体积分数乙醇虽能不同程度地溶解提取物,但随着体积分数增高挥发加快,而提取物溶解分散需要一定的时间,药液易变黏稠,并且以乙醇为溶剂的药液与丙烯酸酯压敏胶的相容性较差,混合时易形成胶团,其初黏力小、内聚力大而难以涂布,故不予考虑;丙二醇、甘油、丙二醇-甘油、PEG400、DMSO 均能较好地溶解提取物,但 DMSO 有一定毒性,高浓度下会导致皮肤红斑、水疱或蛋白变性。综合提取物溶解性能及药液细腻程度,同时考虑到丙二醇具有助渗作用^[9],可联合氮酮促渗,故选择丙二醇作为提取物溶剂。

表 2 不同溶剂对提取物的影响

Tab. 2 Effects of different solvents on extract

编号	溶剂	溶解性	细腻度
1	无水乙醇	不能完全溶解	++
2	30% 乙醇	溶解不均一	+
3	50% 乙醇	溶解,易黏稠	+++
4	70% 乙醇	溶解,易黏稠	++
5	丙二醇	完全溶解	++++
6	甘油	完全溶解	++++
7	丙二醇-甘油(1:1)	完全溶解	++++
8	PEG400	完全溶解	+++
9	DMSO	完全溶解	++

注: + 为差, ++ 为较差, +++ 为较好, ++++ 为良好

2.5 溶剂用量选择 丙二醇用量过少时,药液黏稠,不易与压敏胶混合均匀,而且涂布性差;用量过多时,药液易在压敏胶中析出,基质均一性遭到破坏,胶液黏性降低,贴剂成型性差,载药量下降,同时背衬层会出现渗布现象,使用时皮肤上会有溶剂残留,因此,以提取物溶解性、药液与压敏胶的混合性及贴剂成型性为指标考察丙二醇用量,结果见表 3。由表可知,适宜用量为提取物:丙二醇 1:0.5~1:1,综合考虑贴剂的载药量及成型

性,选择尽可能少的溶剂来溶解提取物,故两者用量比例为1:0.5。

表3 丙二醇不同用量对提取物的影响
Tab.3 Effects of different consumptions of propanediol on extract

提取物:丙二醇	溶解性	混合性、成型性
1:0.25	未完全溶解	分布不均一,难涂布
1:0.5	可完全溶解	分布均一,较易涂布成型
1:0.75	可完全溶解	分布均一,较易涂布
1:1	可完全溶解	分布均一,易涂布
1:1.5	完全溶解	黑色颗粒析出,成型性差

2.6 载药量选择 本实验固定提取物用量,通过改变压敏胶用量来改变贴剂的载药量,结果见表4。由表可知,载药量为5%时,胶液的均匀性和涂展性均较好,但贴剂较厚或涂布面积较大,初黏力大于内聚力,难以完全去除,皮肤有残留的胶液;载药量在25%以上时,胶液成团,内聚力增加,初黏力下降,胶液涂布性较差,故确定载药量在10%~20%之间。同时,随着载药量升高,贴剂透皮量也相应增加,综合贴剂的涂布厚度、给药面积等实际问题,最终确定载药量为20%。

表4 不同载药量对透皮贴剂的影响
Tab.4 Effects of different drug loadings on transdermal patch

载药量/%	外观	初黏力	持黏力
5	易涂布,色泽均一	较大	较小
10	易涂布	适宜	较小
15	较易涂布	适宜	适宜
20	较易涂布	适宜	适宜
25	难涂布,色泽不均	较小	较大

注:载药量=(提取物量/压敏胶量)×100%

2.7 促渗剂选择 氮酮为一种非离子型表面活性剂,无毒无刺激,效能高,对多数疏水或亲水物质的透皮吸收均有较好的促渗作用^[10],因而更适用于成分复杂的中药经皮制剂。丙二醇在单独使用时,促渗作用不佳,而与氮酮合用可提高其促渗效果,故本实验选择氮酮作为促渗剂。

2.8 芍药苷、肉桂酸、丹皮酚含量测定
2.8.1 色谱条件^[11] Agilent Zorbax SB C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相乙腈(A)-0.1%磷酸(B),梯度洗脱(0 min, 14% A; 17 min, 45% A; 24 min, 44% A; 26 min, 14% A);体积流量1.0 mL/min;柱温30℃;检测波长230、274 nm;进样量20 μL。

2.8.2 溶液制备
2.8.2.1 对照品溶液 精密称取芍药苷、肉桂酸、丹皮酚对照品适量,置于量瓶中,甲醇溶解并稀释定容至刻度,分别制成0.4、0.328、0.424 mg/mL溶液。
2.8.2.2 供试品溶液 取含药贴剂透皮接收液,0.45 μm微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液,即得。
2.8.2.3 阴性溶液 取空白贴剂接收液,0.45 μm微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液,即得。
2.8.3 专属性考察 对照品、供试品、阴性溶液HPLC色谱图见图1,可知空白贴剂对各成分测定均无干扰。

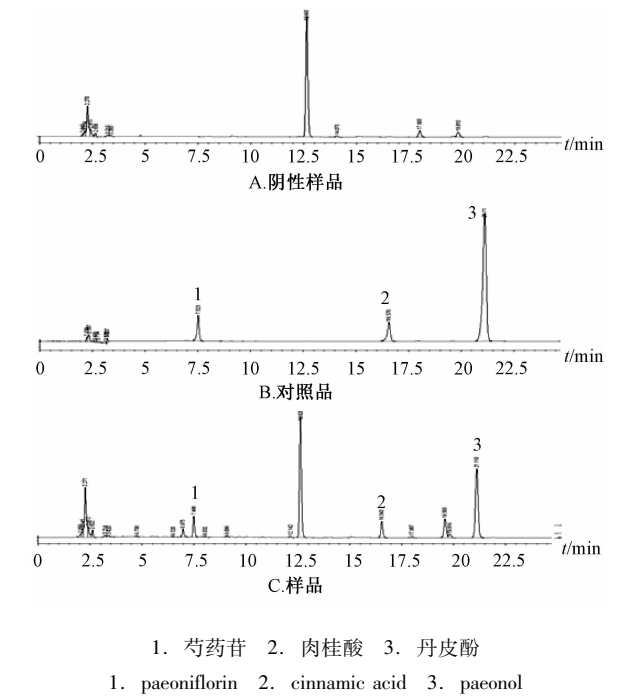


图1 各成分HPLC色谱图
Fig.1 HPLC chromatograms of various constituents

2.8.4 线性关系考察 分别精密吸取“2.8.2”项下芍药苷、肉桂酸、丹皮酚对照品溶液1.5、0.2、2 mL,置于10 mL量瓶中,甲醇稀释定容至刻度,摇匀,得60、6.56、84.8 μg/mL溶液,分别吸取0.1、0.2、0.5、1、2、5 mL于5 mL量瓶中,甲醇稀释并定容至刻度,摇匀,得系列质量浓度混合对照品溶液,在“2.8.1”项色谱条件下测定。以峰面积(Y)对进样量(X)进行回归,得回归方程分别为芍药苷 $Y=855.08X+0.7356$, $r=0.9996$;肉桂酸 $Y=7699.9X-3.3791$, $r=1.0000$;丹皮酚 $Y=4495.9X+9.6947$, $r=0.9999$,分别在0.024~0.48、0.0026~1.3、0.034~1.7 μg范

围内线性关系良好。

2.8.5 精密度试验 精密吸取“2.8.4”项下混合对照品溶液，在“2.8.1”项色谱条件下测定6次，测得芍药苷、肉桂酸、丹皮酚峰面积RSD分别为0.57%、0.32%、0.18%，表明仪器精密度良好。

2.8.6 稳定性试验 在室温条件下取同一供试品溶液，在“2.8.1”项色谱条件下于0、1、2、4、8、10、12、24 h进样测定，测得芍药苷、肉桂酸、丹皮酚峰面积RSD分别为1.35%、1.78%、0.74%，表明经皮渗透接收液在24 h内稳定性良好。

2.8.7 加样回收率试验 精密移取一定量“2.8.4”项下混合对照品溶液，加到空白贴剂接收液中，制成低、中、高质量浓度溶液，在“2.8.1”项色谱条件下进样测定。结果，芍药苷、肉桂酸、丹皮酚平均加样回收率分别为98.47%、105.20%、98.72%，RSD分别为4.30%、2.50%、2.11%。

2.9 体外经皮渗透试验

2.9.1 动物离体皮肤制备 SD大鼠用10%水合氯醛麻醉，剃除腹部毛发，处死，取下腹部皮肤，剔尽皮下脂肪及黏连物，生理盐水冲洗，滤纸吸尽表面水分，并检查皮肤是否完好。

2.9.2 操作方法 将离体皮肤置于扩散池（接收室体积7.5 mL，扩散面积约3.14 cm²）的给药室与接收室之间，真皮侧朝下，将贴剂紧密贴于大鼠皮肤上，铁夹固定，于接收室中加入7.5 mL经超声脱气的接收液（乙醇：生理盐水=3：7），循环水浴保持在（37±0.5）℃，电磁搅拌速度为300 r/min，于1、2、4、6、8、10、12、24 h吸取1 mL透皮接收液，0.45 μm微孔滤膜过滤，同时补加同体积等温的空白接收液，取续滤液，测定芍药苷、丹皮酚、肉桂酸的含有量，按下式计算各时间点的累积渗透量Q_n（μg/cm²）。

$$Q_n = \frac{VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_0}{A}$$

其中，A为渗透面积（3.14 cm²），C_n为t时间浓度测量值，C_i为t时间以前浓度测量值，V为接受液总体积（7.5 mL），V₀为每次取样体积（1 mL）。以各点累积渗透量Q_n对时间（t）作图，得体外经皮渗透曲线，再对其直线部分回归，所得斜率即为药物稳态经皮渗透速率J_{ss}，促渗率=J_{ss}（含促渗剂）/J_{ss}（不含促渗剂）。

2.9.3 促渗剂选择 选择质量分数为5%的氮酮、油酸、薄荷脑进行实验，经皮渗透曲线见图2~4，对芍药苷、肉桂酸、丹皮酚渗透特性的影响见表5~7。

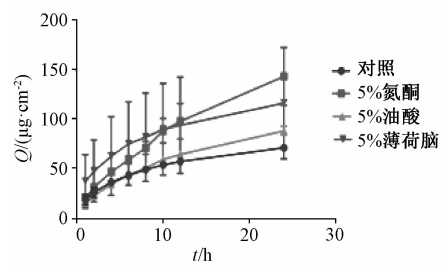


图2 不同促渗剂对芍药苷累积渗透量的影响

Fig. 2 Effects of different penetration enhancers on the accumulative permeation amount of paeoniflorin

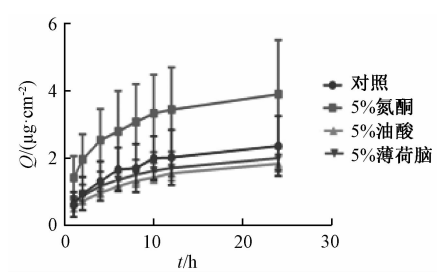


图3 不同促渗剂对肉桂酸累积渗透量的影响

Fig. 3 Effects of different penetration enhancers on the accumulative permeation amount of cinnamic acid

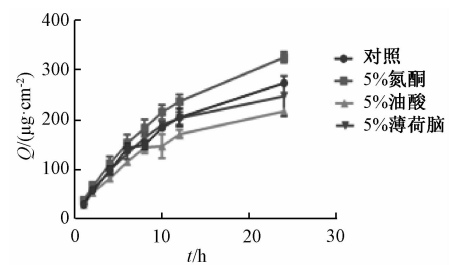


图4 不同促渗剂对丹皮酚累积渗透量的影响

Fig. 4 Effects of different penetration enhancers on the accumulative permeation amount of paeonol

由表可知，体外经皮渗透曲线均以Higuchi方程的拟合效果较好，相关系数达到0.96以上。5%氮酮对3种成分均有较好的促渗作用；5%油酸、5%薄荷脑对芍药苷具有促渗作用，但对肉桂酸、丹皮酚作用不明显。

2.9.4 氮酮质量分数选择 不同质量分数氮酮的经皮渗透曲线见图5~7，对芍药苷、肉桂酸、丹皮酚渗透特性的影响见表8~10。

表 5 不同促渗剂对芍药苷体外经皮渗透的影响

Tab. 5 Effects of different penetration enhancers on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of paeoniflorin					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	71.153	$Q = 13.662t^{1/2} + 8.2727$	0.9888	13.662	—
5% 氮酮	142.835	$Q = 31.914t^{1/2} - 14.965$	0.9969	31.914	2.336
5% 油酸	88.025	$Q = 19.112t^{1/2} - 3.4189$	0.9982	19.112	1.399
5% 薄荷脑	116.089	$Q = 20.594t^{1/2} + 20.827$	0.9898	20.594	1.507

表 6 不同促渗剂对肉桂酸体外经皮渗透的影响

Tab. 6 Effects of different penetration enhancers on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of cinnamic acid					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	2.369	$Q = 0.455t^{1/2} + 0.3771$	0.9622	0.4550	—
5% 氮酮	3.906	$Q = 0.636t^{1/2} + 1.1258$	0.9620	0.6360	1.398
5% 油酸	1.839	$Q = 0.3485t^{1/2} + 0.2689$	0.9817	0.3485	0.766
5% 薄荷脑	2.010	$Q = 0.3436t^{1/2} + 0.4652$	0.9801	0.3436	0.755

表 7 不同促渗剂对丹皮酚体外经皮渗透的影响

Tab. 7 Effects of different penetration enhancers on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of paeonol					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	274.161	$Q = 63.789t^{1/2} - 25.632$	0.9931	63.7890	—
5% 氮酮	325.541	$Q = 75.937t^{1/2} - 34.505$	0.9967	75.9370	1.190
5% 油酸	217.537	$Q = 49.718t^{1/2} - 10.912$	0.9864	49.7180	0.779
5% 薄荷脑	247.998	$Q = 58.791t^{1/2} - 14.656$	0.9781	58.7910	0.922

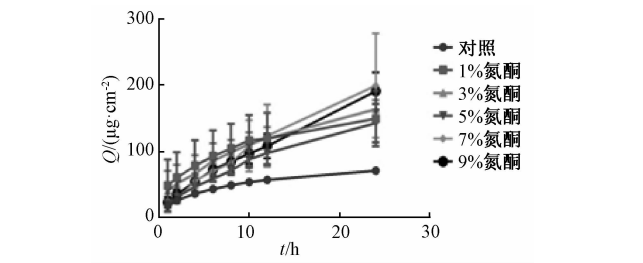


图 5 不同质量分数氮酮对芍药苷累积渗透量的影响
Fig. 5 Effects of different concentrations of azone on the accumulative permeation amount of paeoniflorin

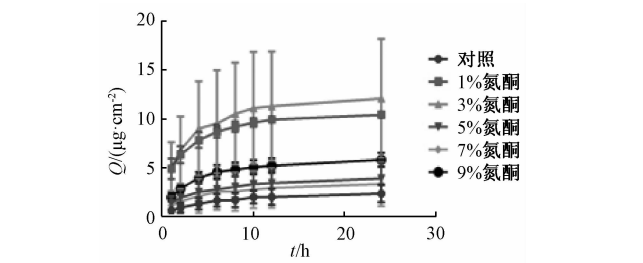


图 6 不同质量分数氮酮对肉桂酸累积渗透量的影响
Fig. 6 Effects of different concentrations of azone on the accumulative permeation amount of cinnamic acid

由表可知，不同质量分数氮酮对 3 种成分的促渗作用分别为芍药苷 7% > 9% > 3% > 5% > 1%，肉桂酸 3% > 1% > 9% > 5% > 7%，丹皮酚 7% > 1% > 3% > 5% > 9%，说明氮酮促渗效果与其质量

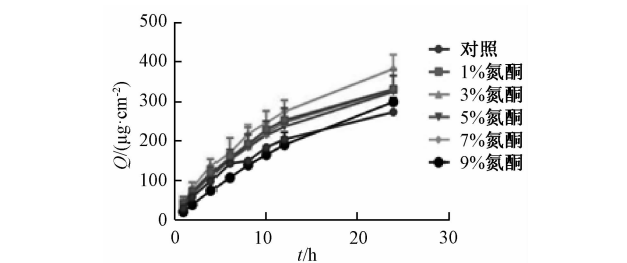


图 7 不同质量分数氮酮对丹皮酚累积渗透量的影响
Fig. 7 Effects of different concentrations of azone on the accumulative permeation amount of paeonol

分数呈非线性关系，而且质量分数较大时对皮肤有一定刺激作用，综合考虑，选择 3% 氮酮作为促渗剂。同时，经皮渗透曲线均以 Higuchi 方程拟合效果较好，尤其是芍药苷和丹皮酚，相关系数都达到 0.98 以上。

2.10 优化工艺和验证试验 透皮贴剂最优处方工艺为以聚丙烯酸酯压敏胶 Duro-Tak 87-2677 为基质，丙二醇为溶剂，用量为 1 : 0.5（提取物：丙二醇），3% 氮酮为促渗剂，载药量为 20%；最优成型工艺为取桂枝茯苓方提取物适量，加入丙二醇充分搅拌溶解后，加入压敏胶和氮酮混匀，超声脱气，将含药胶液均匀涂布于防黏层，静置挥干溶剂，40℃下干燥 30 min 后交联固化，冷却后覆盖背衬层，即得。

表 8 不同质量分数氮酮对芍药苷体外经皮渗透的影响

Tab. 8 Effects of different concentrations of azone on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of paeoniflorin					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	71.153	$Q=13.662t^{1/2}+8.272\ 7$	0.988 8	13.662 0	—
1% 氮酮	149.746	$Q=30.167t^{1/2}+18.285$	0.997 6	30.167 0	2.208
3% 氮酮	163.956	$Q=33.158t^{1/2}+4.641\ 9$	0.997 3	33.158 0	2.427
5% 氮酮	142.835	$Q=31.161t^{1/2}-13.418$	0.993 6	31.161 0	2.281
7% 氮酮	199.472	$Q=45.726t^{1/2}-34.436$	0.989 2	45.726 0	3.347
9% 氮酮	191.155	$Q=41.886t^{1/2}-27.726$	0.987 7	41.886 0	3.066

表 9 不同质量分数氮酮对肉桂酸体外经皮渗透的影响

Tab. 9 Effects of different concentrations of azone on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of cinnamic acid					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	2.369	$Q=0.455t^{1/2}+0.377\ 1$	0.962 2	0.455 0	—
1% 氮酮	10.420	$Q=1.418t^{1/2}+4.611$	0.918 4	1.418 0	3.116
3% 氮酮	12.092	$Q=1.787\ 7t^{1/2}+4.702$	0.922 0	1.787 7	3.929
5% 氮酮	3.906	$Q=0.636t^{1/2}+1.125\ 8$	0.962 0	0.636 0	1.398
7% 氮酮	3.365	$Q=0.564\ 6t^{1/2}+0.895\ 7$	0.956 0	0.564 6	1.241
9% 氮酮	5.831	$Q=0.966\ 4t^{1/2}+1.735\ 9$	0.932 8	0.966 4	2.124

表 10 不同质量分数氮酮对丹皮酚体外经皮渗透的影响

Tab. 10 Effects of different concentrations of azone on the <i>in vitro</i> transdermal permeation of paeonol					
促渗剂	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	方程	r	$J/[\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}]$	促渗率
—	274.161	$Q=63.789t^{1/2}-25.632$	0.993 1	63.789 0	—
1% 氮酮	331.772	$Q=77.405t^{1/2}-29.988$	0.993 5	77.405 0	1.213
3% 氮酮	330.780	$Q=76.897t^{1/2}-31.92$	0.995 6	76.897 0	1.205
5% 氮酮	325.541	$Q=75.937t^{1/2}-34.505$	0.996 7	75.937 0	1.190
7% 氮酮	383.715	$Q=88.389t^{1/2}-39.146$	0.997 9	88.389 0	1.386
9% 氮酮	299.878	$Q=72.911t^{1/2}-63.018$	0.997 3	72.911 0	1.143

然后,应用优化后的处方工艺制备 3 批样品,其初黏力均在 18 号钢球左右,持黏力均在 30 min 以上,即具有适宜的初黏力和持黏力;芍药苷、肉桂酸、丹皮酚平均透皮速率分别为 34.32、1.684、72.90 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$,平均释放速率分别为 26.81、1.523、111.8 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。

3 讨论

透皮贴剂根据其结构,可大致分为储库型及骨架型^[12],其中前者指利用包裹材料将药物及促渗剂包裹成储库,限速膜控制释放速率,但制备工艺复杂,成本较高;后者是近年来研究的重点,即将药物与促渗剂溶解或均匀分散于压敏胶材料中形成压敏胶骨架,然后铺于防黏层上,覆盖背衬层即得,其结构简单,生产工艺简便,成本低,药物穿透量大,方便患者贴用。因此,本实验将桂枝茯苓方提取物制备成该类型透皮贴剂。

氮酮对芍药苷及肉桂酸的促渗作用均较明显,但对丹皮酚作用较小,这可能是由于丹皮酚本身较易透过皮肤;丙二醇、异丙醇等醇类在经皮给药系统中常作为溶剂或载体,亦可作为促渗剂。氮酮与

丙二醇合用时,能提高前者促渗作用,这是因为后者分布于类脂极性基团间的亲水性区域,使前者更易进入细胞间区域,还可促使药物细胞内转运,使前者在角质层中的溶解度升高,角质层有序性被破坏,最终加快了药物的扩散速率,并可有效缩短时滞^[13]。

前期曾用 SIS 热熔胶制备透皮贴剂,但与丙烯酸酯压敏胶相比,其与药液混合后初黏力降低,而且拉丝严重,不易涂布,这可能是由于丙烯酸酯压敏胶中的功能基团为-COOH^[14],可发生自交联,而 SIS 热溶压敏胶分子极性低,具有不饱和键,抗氧化能力差,耐热性、内聚强度亦较低。

体外透皮试验的接收液应 pH 适宜、渗透压适中,并且能长时间保持漏槽条件,药物在接收液中有较好的稳定性。芍药苷水溶性较好,而肉桂酸、丹皮酚脂溶性较好,单纯用生理盐水无法满足不同成分的漏槽条件。常见的脂溶性药物接收液有聚乙二醇 400、乙醇、甲醇、异丙醇、表面活性剂水溶液等,为了兼顾水溶性、脂溶性成分,本实验选择乙醇-生理盐水作为接收液,考虑到乙醇体积分数

较大时挥发较快，而且与体液环境的差别较大，故最终确定 30% 乙醇-生理盐水作为透皮接收液^[15]。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：1334-1335.

[2] 赵 英. 桂枝茯苓丸治疗妇科病临床研究[J]. 河北中医药学报，2016，31(1)：30-31，47.

[3] 樊 斌. 加味桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2015，15(79)：178-185.

[4] 韩萌萌，高 岑，宋俊生. 桂枝茯苓丸（胶囊）与激素治疗子宫内膜异位症疗效对比的 Meta 分析[J]. 中国中医急症，2016，25(6)：961-964.

[5] 张彬琴. 浅谈桂枝茯苓丸和艾灸对卵巢囊肿的治疗[J]. 世界最新医学信息文摘，2015，15(2)：127-128.

[6] 石凤娟，张素娟，谢爱华. 慢性盆腔炎采用桂枝茯苓丸治疗的临床研究[J]. 中医临床研究，2016，8(16)：57-58.

[7] 张 丹. 桂枝茯苓复方有效部位制备及其质量控制研究[D]. 郑州：河南中医学院，2009.

[8] 周小凤，杨中林，李 萍，等. 不同纯度苦杏仁苷巴布剂的透皮吸收比较研究[J]. 药学与临床研究，2008，16(4)：285-287.

[9] 卢晓阳，蒋小红，梁文权. 不同透皮促进剂及基质对黄体酮透皮作用的影响[J]. 中国医院药学杂志，2000，20(10)：582-584.

[10] 王 曦. 透皮吸收促进剂的临床应用研究[J]. 湖北中医杂志，2011，33(3)：52-53.

[11] 吴素香，石森林，葛卫红，等. 桂枝茯苓丸有效成分与物质组的溶出相关性[J]. 中成药，2016，38(11)：2360-2365.

[12] 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)：183-186，218.

[13] 梁秉文，叶祖光. 中药经皮给药制剂技术[M]. 北京：化学工业出版社，2006：81.

[14] 李 燕，赵利刚，彭宏峰，等. 罗替戈汀压敏胶分散型贴剂的制备及质量评价[J]. 中国医药工业杂志，2015，46(6)：601-605.

[15] 原素敏，倪 健. 脉炎宁透皮贴剂成型工艺及体外透皮释放研究[J]. 中国中药杂志，2009，34(13)：1654-1657.

黄芩苷-小檗碱复合物的形成规律

雷艳丽¹， 孙 磊¹， 隋 宏^{1,2,3}， 王文苹^{1,2,3*}

(1. 宁夏医科大学药学院，宁夏 银川 750004；2. 宁夏医科大学，宁夏回药现代化工程技术研究中心，宁夏 银川 750004；3. 宁夏医科大学，回医药现代化教育部重点实验室，宁夏 银川 750004)

摘要：目的 研究黄芩苷-小檗碱复合物的形成规律。**方法** 在不同黄芩苷和小檗碱比例、加热方法、介质（pH、离子强度）的条件下，HPLC 法测定共煎沉淀的产量和组成。**结果** 当黄芩苷、小檗碱用量分别为 0.5、1 g 时，沉淀量最高。加热温度升高、pH 近中性（6.8）、葡萄糖加入均有利于沉淀生成，而 NaCl 加入则恰好相反。**结论** 黄芩苷-小檗碱复合物的产量和组成主要受加热温度、添加剂的影响。

关键词：黄芩苷-小檗碱复合物；共煎沉淀；HPLC

中图分类号：R284 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2018)03-0577-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.013

Formation rules of baicalin-berberine complex

LEI Yan-li¹， SUN Lei¹， SUI Hong^{1,2,3}， WANG Wen-ping^{1,2,3*}

(1. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Ningxia Engineering and Technology Research Center for Modernization of Hui Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Ministry of Education Key Laboratory for Hui Ethnic Medicine Modernization, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

收稿日期：2017-05-16

基金项目：宁夏自然科学基金资助项目（NZ14090）

作者简介：雷艳丽（1992—），女，硕士生，研究方向为中、回药物质基础及新产品开发。E-mail：912567436@qq.com

*** 通信作者：**王文苹（1977—），女，博士，教授，从事新型载药材料及给药系统研究。Tel：（0951）6880581，E-mail：784490228@qq.com