

云南白药膏不同基质对挥发性药效成分透皮率影响的研究^{*}

王万根¹, 陈 真², 宋美珍¹, 俞 捷^{1△}, 徐巧红³

(1. 云南中医学院, 云南昆明 650500; 2. 云南白药集团股份有限公司, 云南昆明 650500;

3. 温岭市第一人民医院, 浙江温岭 317500)

摘要: **目的** 运用气相色谱法测定云南白药橡胶膏、云南白药巴布膏和云南白药热熔胶中 4 种挥发性药效成分(樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯)的含量,在相同载药量前提下比较 3 种基质 4 种药效成分透皮效果。**方法** 建立离体透皮吸收的模型,采用气相色谱法分别检测 1,3,5,8h 扩散液中 4 种挥发性药效成分的含量。**结果** 在相同载药量前提下,巴布膏的透皮效果显著优于橡胶膏和热熔胶;而橡胶膏和热熔胶之间差别不大。**结论** 云南白药巴布膏透皮效果能更好满足临床治疗需求,保证云南白药膏产品的生产质量和预期疗效。

关键词: 云南白药膏; 气相色谱法; 透皮扩散; 离体

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2013)03-0021-04

云南白药^[1]膏具有化瘀止血、活血止痛、解毒消肿的疗效,用于治疗跌打损伤、瘀血肿痛、吐血、咳血、便血、痔血、崩漏下血、疮疡肿毒及软组织挫伤、闭合性骨折、支气管扩张及肺结核咳血、溃疡病出血,以及皮肤感染性疾病^[2]。为了进一步提高云南白药膏的疗效,需要不断改革传统剂型,发挥现代制剂学的优势,研发新型制剂。本研究重点在于结合中药经皮给药(TTS)^[3]新剂型的开发,在提高云南白药膏中 4 种挥发性有效成分的(樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯)透皮效果上深入研究,努力发挥云南白药膏的最好疗效。

1 仪器、试剂和动物

1.1 仪器

日本岛津 GC-2014 型气相色谱仪;岛津 AOC-20i 型自动进样器;AB265-S 电子分析天平(METTLER TOLEDO 公司);PEG-20M 型毛细管柱(30m×0.32mm×1μm);QL-861 型涡旋混合器(江苏海门市其林贝尔仪器制造有限公司);TK12B 型透皮实验扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司)。

1.2 试剂

无水乙醇(色谱纯)、超纯水、生理盐水、云南白

药橡胶膏(樟脑 0.6 mg/cm²,薄荷脑 0.3 mg/cm²,冰片 0.3 mg/cm²,水杨酸甲酯 0.14 mg/cm²)、云南白药巴布膏(樟脑 0.6 mg/cm²,薄荷脑 0.3 mg/cm²,冰片 0.3 mg/cm²,水杨酸甲酯 0.14 mg/cm²)、云南白药热熔胶(樟脑 0.4 mg/cm²,薄荷脑 0.8 mg/cm²,冰片 0.8 mg/cm²,水杨酸甲酯 0.2 mg/cm²)(自制)、樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯 4 种标准品均购于中国药品生物制品检验所。

1.3 实验动物

选用健康的 ICR 小鼠,雄性,10 只,清洁级,体重 18~22 g,购置四川省医学科学院实验动物研究所,合格证号:SCXK(川)2008-24。

2 4 种药效成分的定量测定方法

2.1 色谱条件

色谱柱:毛细管柱 PEG-20M(30m×0.32mm×1μm);进样量:2 μL;分流比(46:1);载气:高纯氮气(7 mL/min);氢气:流量 70 mL/min;进样口温度:220℃;柱温:程序升温,90℃保留 7min,5℃/min 升至 170℃;检测器:FID;检测器温度:250℃^[4]。

3 离体透皮实验的基本实验方法

3.1 离体小鼠皮的制备和处理

^{*} 基金项目:云南白药、云南中医学院中医药教育创新基金

收稿日期:2013-04-04 修回日期:2013-04-18

作者简介:王万根(1988~),男,江西婺源人,硕士研究生在读。研究方向:中药资源开发与利用。

△通信作者:俞捷,E-mail:yujie.yznyxy@gmail.com.

取健康的 ICR 小鼠,雄性,将小鼠脱颈椎处死,用推剪将小鼠毛剪短,再用剃须刀把剩余的毛剔除。剥取完整皮肤,除去皮下脂肪,用蒸馏水反复冲洗至无白色混浊,再用生理盐水冲洗数次,最后浸泡于生理盐水中, -20℃ 低温冰箱中保存备用。每次实验提前取出,自然复温,同时检查鼠皮的完整性,不能有任何破损^[5]。

3.2 经皮渗透实验基本操作

实验采用 TK12B 型透皮实验扩散池,将皮肤样品裁剪成适当尺寸(3 cm×3 cm),外侧贴覆试验样品,固定于透皮扩散池上(皮肤样品内侧朝向扩散液),在池内注满扩散液(30%乙醇),皮肤与扩散

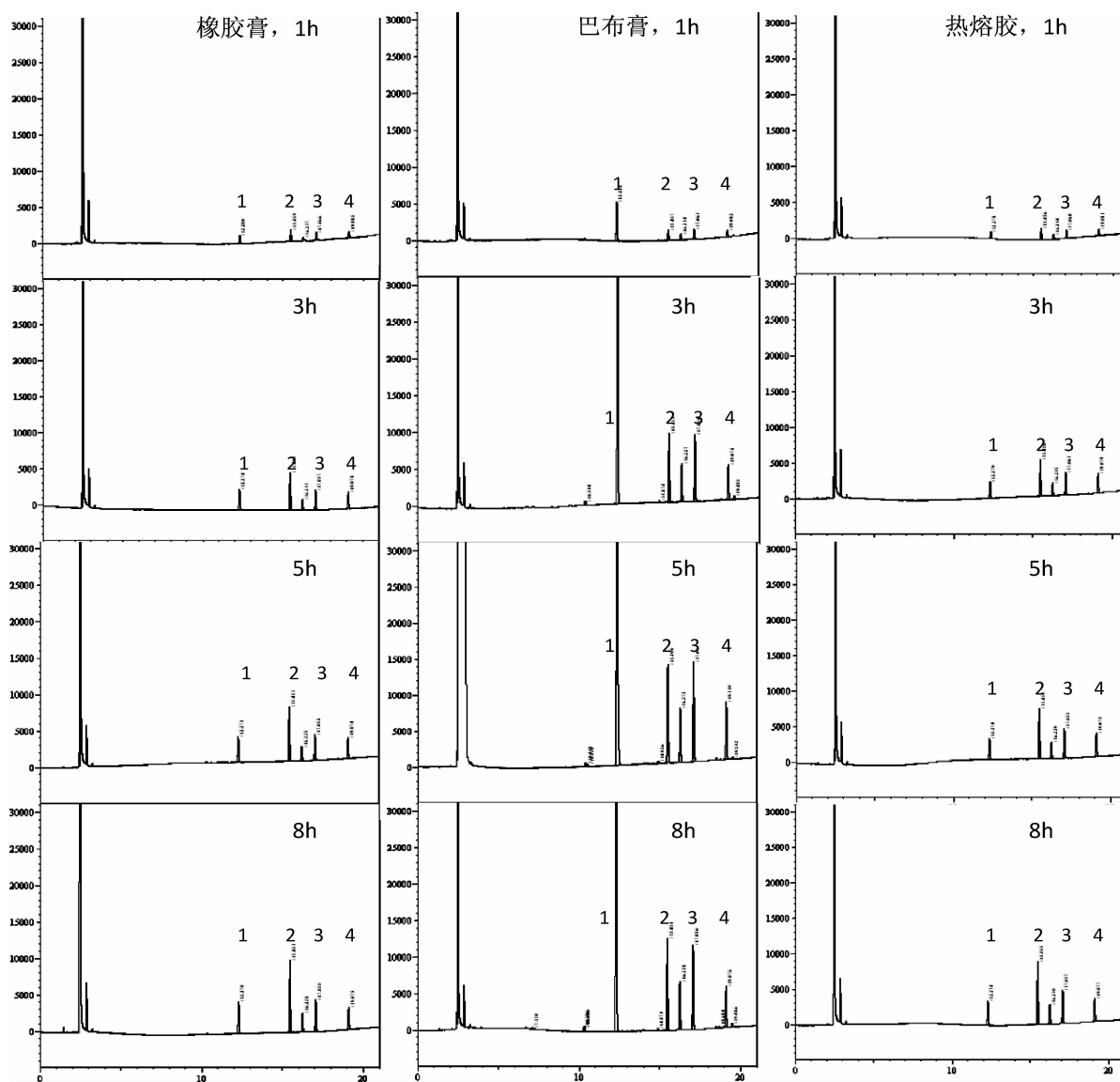
液之间不得有气泡^[6]。透皮杯体积为 7 mL,有效接触面积 3 cm², (37±1)℃ 恒温,以 380 rpm 恒速磁力搅拌。

3.3 接受池内 3 种基质 4 种挥发性药效成分定量测定

分别于 1,3,5,8h 从 3 组取样口吸取扩散液 1mL,并补充相同体积的 30%乙醇溶液,每次取样均置于冰箱中低温保存待测定。3 组供试品于测定前分别过 0.45 μm 的微孔滤膜,精密吸取滤液 2 μL,注入气相色谱法,照 2.1 项下含量测定。

4 离体渗透试验结果及数学与统计学处理

4.1 3 种基质贴膏剂离体透皮气相色谱



峰 1:樟脑($t=12.3\text{min}$); 峰 2:薄荷脑($t=15.5\text{min}$); 峰 3:冰片($t_1=16.3\text{min}$, $t_2=17.1\text{min}$); 峰 4:水杨酸甲酯($t=19.1\text{min}$)

图 1 3 种基质贴膏剂离体透皮气相色谱结果比较

4.2 4种挥发性药效成分在3种不同基质中透皮动力学数学模型的拟合

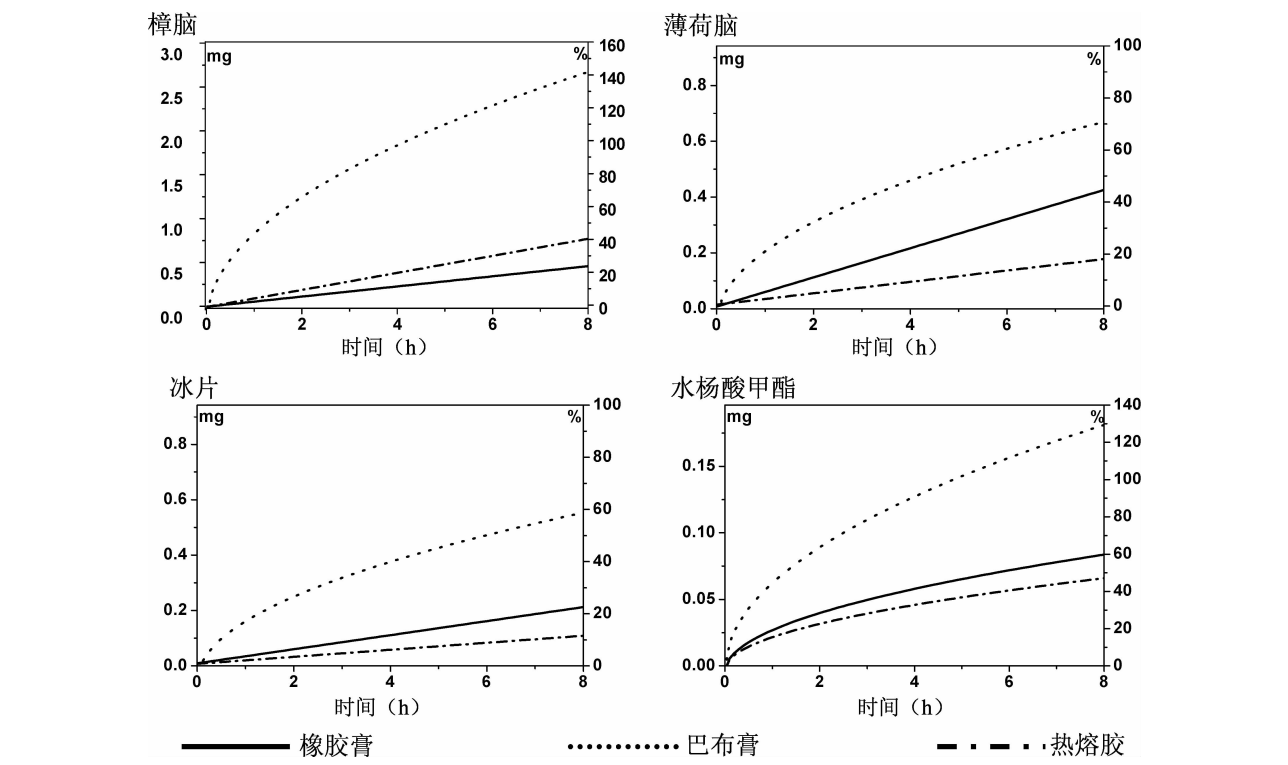


图2 4种挥发性药效成分在不同基质中的透皮动力学对比

4.3 4种挥发性药效成分在不同基质中透皮速率测定结果

按照 3.2 项基本操作，以气相色谱法测定 4 种挥发性药效成分在不同时间点渗透量,考察云

表 1 4种挥发性药效成分在不同基质中透皮率对比情况				
药效成分	基质	透皮速率常数对比/ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)	相关系数 r^2	动力学模型
樟脑	橡胶膏	18.5	0.9944	零级
	巴布膏	92.9	0.9263	Higuchi
	热熔胶	20.7	0.9919	零级
薄荷脑	橡胶膏	16.8	0.9952	零级
	巴布膏	81.7	0.9192	Higuchi
	热熔胶	17.5	0.9626	零级
冰片	橡胶膏	8.1	0.9892	零级
	巴布膏	68.4	0.9212	Higuchi
	热熔胶	10.8	0.9193	零级
水杨酸甲酯	橡胶膏	31.0	0.9765	Higuchi
	巴布膏	65.0	0.7208	Higuchi
	热熔胶	34.6	0.9720	Higuchi

南白药膏 3 种基质中药效成分的透皮速率,测定结果见表 1。

图 1 中显示的是 3 种不同基质贴膏剂离体气相色谱图,色谱条件参照 2.1 中叙述,是用外标一点法测定。表 1 中各供试组于 1,3,5,8h 取得的扩散液按照 2.1 的方法,平行测定 3 次。4 种挥发性药效成分在 3 种不同基质中透皮量随时间变化规律的函数关系采用几种接近的数学模型进行拟合(Origin7.0 软件),找出最接近的数学模型,最后得出巴布膏中 4 种成分透皮过程均符合 Higuchi 模型, $Q=J\cdot t^{1/2}+A$;热熔胶中以上成分符合零级动力学模型, $Q=J\cdot t+A$, (Q 为累积透过量, J 为透皮速率常数, t 为时间, A 为积分常数)。见图 2,图中纵向坐标轴代表累积渗透量,即分别在 1、3、5、8h 4 个时间点,计算的累积透过量(每次取走 1mL,都会往扩散池中补充 1mL 液体)。

第 1 小时 $W_1=C_{1h}\cdot V$ 扩散池(7mL)

第 3 小时 $W_3=C_{3h}\cdot V$ 扩散池(7mL)+ $C_{1h}\cdot V$ 取样(1mL)

第 5 小时 $W_5=C_{5h}\cdot V$ 扩散池(7mL)+ $C_{1h}\cdot V$ 取样(1mL)+ $C_{3h}\cdot V$ 取样(1mL)

第 8 小时 $W_8=C_8h \times V$ 扩散池(7mL)+ $C_1h \times V$ 取样(1mL)+ $C_3h \times V$ 取样(1mL)+ $C_5h \times V$ 取样(1mL)

5 小结与讨论

针对 4 种挥发性成分(樟脑、薄荷脑、冰片、水杨酸甲酯),在相同载药量前提下,如表 1 所示,巴布膏的透皮速率常数是橡胶膏和热熔胶的 4-5 倍,由图 2 可以看出,巴布膏中药效成分透皮量大,透皮速率快。制剂载药量根据投料量确定,橡胶膏和热熔胶制剂在生产过程中经过加热过程,可能导致 4 种挥发性成分的损失,这可能导致橡胶膏和热熔胶透皮效果不佳的原因之一。此外,橡胶膏和热熔胶这两种基质极性较大,这也很大程度上影响药效成分的透皮效果。由于皮下脂肪在该色谱条件下会对水杨酸甲酯的信号造成干扰,去皮肤样品时应尽量剥离除去脂肪成分,并对色谱条件进行进一步优化。

综上所述,巴布膏的透皮效果显著优于橡胶膏和热熔胶,橡胶膏和热熔胶也有着一些缺陷和问题,比如透气性差、载药量小、易引发皮肤过敏和刺

激反应。云南白药巴布膏透皮效果更加满足临床治疗需求,这种新型的胶粘剂基质更佳有效地保证云南白药膏产品的生产质量和预期疗效,也能为该产品今后开拓国际市场奠定坚实的质量基础。

参考文献

- [1] 唐德胜,张秋娟. 云南白药的神奇功效[J]. 中国伤残医学, 2013,12(1):24-28.
- [2] 余美琼. 云南白药的现代药理作用及其临床新用途[J]. 中国民族民间医药,2009,9(5):64-65.
- [3] 华晓东,任变文. 经皮给药系统的研究进展[J]. 现代药物与临床,2009,5(7):30-33.
- [4] 孙晓梅,代东美,常雪灵,等. GC 法同时测定麝香壮骨膏中樟脑、薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯的含量[J]. 中成药, 2007,29(7):1004-1007.
- [5] 何群,韩俊涛,陈光宇,等. 四妙君逸软膏与散剂离体透皮特性的比较研究[J]. 中成药,2012,34(6):1052-1055.
- [6] 罗荣,张新华,周临,等. 盐酸布替萘芬乳膏的离体透皮吸收研究[J]. 中国新药杂志,2012,21(3):310.

(编辑:迟越)

Experimental Study of the Transdermal Rate by Yunnan White Powder of Volatile Medicinal Components in Different Matrix

WANG Wan-gen¹, CHEN Zhen², SONG Mei-zhen¹, YU Jie¹, XU Qiao-hong³

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yunnan Baiyao Group Co., Ltd., Kunming 650118, China;

3. The First People's Hospital of Wenling, Wenling, Zhejiang Province 317500, China)

ABSTRACT: **Objective** To compare the three matrix transdermal effects of four medicinal ingredients (camphor, menthol, borneol and methyl salicylate) of The Yunnan Baiyao rubber cream, Babu Plaster and hot melt adhesive by Gas Chromatography Method. **Methods** Establishment of the slow mouse skin penetration model, using the percutaneous absorption instrument, samples were collected to detect the content at 1, 3, 5, 8 hour. **Results** Under the premise of the same drug loading, Yunnan Baiyao Babu Plaster were better than the rubber cream and hot melt adhesive significantly in transdermal effect; little difference between the rubber cream and hot melt adhesive. **Conclusion** Yunnan Baiyao Babu Plaster meet the demand for clinical treatment in transdermal effect more easily, this new type of adhesive matrix can ensure the production quality and expected efficacy of Yunnan Baiyao cream products, and explore the international market for the product in the future.

KEY WORDS: Yunnan baiyao plaster; gas chromatography; percutaneous absorption; in vitro