

以5-羟甲基糠醛、黄精多糖、干浸膏为综合评判指标,对酒黄精和黄精分别作SBE液与WE液的对比研究,结果综合评判Y值:酒黄精SBE液>酒黄精WE液>黄精SBE液>黄精WE液。表明黄精药用以酒蒸品用SBE法提取为佳。

本研究根据SBE法理论,确定综合评价Y值的关系式: $Y = 5\text{-羟甲基糠醛指标值} \times 7 + [(黄精多糖指标值 + 干浸膏)/2] \times 3$ 。实验结果是对3个指标的数据进行标准化处理,以消除各指标的单位和量纲的不同,以及各指标变量范围相差悬殊所造成的影响;再根据各指标在工艺选择中的主次,给予不同的加权系数;以标准化指标加权后求和后得综合评判

指标Y值。这样更科学,更合理。

References:

- [1] Editorial Board of China Herbal, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China. *China Herbal* (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1998.
- [2] Ye D J. *Science of Chinese Medicinal Herbs Preparation* (中药炮制学) [S]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1997. 240.
- [3] Zhang Z W, Sun X M. Grey thinking mode and semi-bionic extraction method [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(Suppl): 329~331.
- [4] Huang M X, Li Y. Determination of polysaccharide content in Shanzen Xukang oral liquid by anthrone-sulfuric acid method [J]. *J Guangxi Med Univ* (广西医科大学学报), 2001(4): 506~507.

黄芩苷巴布剂的制备研究

赵 田¹, 周雪琴¹, 李爱军¹, 刘东志¹, 王学艳², 王 雷²

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072; 2. 天津长征医院, 天津 300021)

摘 要:目的 优化黄芩苷巴布剂基质配方。方法 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验,以180°剥离强度、抗张强度、断裂伸长率测试前后胶面的破坏情况为衡量指标,进行最佳基质配方优选;将选定配方载入黄芩苷,采用体外渗透扩散装置进行体外释放及透皮吸收试验。结果 优选巴布剂基质配方为壳聚糖0.2 g、PVA0.3 g、明胶0.8 g、GAT1.5 g、GAE2.0 g、甘油0.3 g。黏合剂GAT和GAE的用量是主要的影响因素。黄芩苷巴布剂具有良好的体外释放性能[体外释放速率为 $98.19574 \mu\text{g}/(\text{cm} \cdot \text{h})$]和体外经皮释放性能[体外经皮速率为 $16.88572 \mu\text{g}/(\text{cm} \cdot \text{h})$]。结论 优选的黄芩巴布剂基质配方黏接性能良好,载药量大,释放性好。

关键词:黄芩苷;巴布剂;经皮给药;基质;药物释放

中图分类号:R284.1;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)11-1651-04

Preparation of baicalin cataplasma

ZHAO Tian¹, ZHOU Xue-qin^{1*}, LI Ai-jun¹, LIU Dong-zhi¹, WANG Xue-yan², WANG Lei²

(1. School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Tianjin Changzheng Hospital, Tianjin 300021, China)

Key words: baicalin; cataplasma; transdermal drug delivery; matrix; drug release

黄芩苷为黄酮类化合物,具有抗炎、抗菌、抗过敏、降压和镇静等作用。其在抗氧化、抗肿瘤及调节免疫等多方面也有作用^[1]。黄芩苷剂型有片剂、滴丸剂、口服剂型,存在首过效应,而且黄芩苷的半衰期短及利用度低,要求用药剂量大及频繁给药,适合采用经皮给药的方式,因此开发黄芩苷经皮给药剂型具有重大意义。巴布剂具有使用方便、不粘皮肤,可使皮肤角质层软化有利于药物的透皮吸收等优势,多采用传统的压敏胶或水凝胶压敏胶,但普遍存在刺激性强、黏接性弱等缺点^[2]。本实验采用壳聚糖、

PVA及糖类黏合剂等经过正交试验优选出一种黏接性好的新型水凝胶基质,并在其中配以黄芩苷和促进剂制成黄芩苷巴布剂,测试其体外释放及透皮吸收性能。

1 仪器与试剂

Beckman Gold 166 Detector 高效液相色谱仪; AR1140 电子分析天平, Ohaus Corp Pine Brook; HKCB-3 恒控磁力搅拌器(温州市医疗电器厂); TP-3 体外渗透扩散装置(中国药科大学药剂教研室); Testometric 万能测试机 DBBMT

ROCHDALE。

壳聚糖(相对分子质量为 1.5×10^6 , 江南大学); 聚乙烯醇(PVA 1750 $\pm$ 50, 天津大学科威公司); 明胶(化学纯, 天津市光复精细化工研究所); 甘油(分析纯, 天津市运盛化学试剂科技有限公司); 糖类黏合剂 GAT 和 GAE(实验室自制); 氮酮(药用级, 北京师范大学化工实验厂促渗剂室); 黄芩苷原料(针剂级, 西安交大保赛生物制品有限公司, 质量分数 $>95\%$); 黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110715—200212); HPLC 用试剂均为色谱纯。雄性昆明小鼠, 体重 20~25 g, 天津市药品检验所提供。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷巴布剂基质的配方研究

2.1.1 基质的制备: 称取 0.2 g 壳聚糖溶于 2% 乳酸溶液中, 加热搅拌至完全溶解静置待用。称取 0.3 g 聚乙烯醇(PVA)于蒸馏水中加热搅拌至完全溶解待用。明胶、黏合剂的质量分别按照正交设计中称取并加热搅拌溶于蒸馏水中。溶好的壳聚糖和聚乙烯醇两相先混合, 依次加入溶好的明胶、黏合剂, 按实验量加入甘油一起加热搅拌 10 min 后静置脱气, 待气泡赶净后均匀涂布于 200 mm $\times$ 25 mm 的无纺布基材上, 静置至凝胶化, 即得。

2.1.2 力学性能测试: 拉伸性能: 采用万能测试机按 GB/7753-87 标准测试抗张强度和断裂伸长率,

拉伸速度为 20 mm/min; 180°剥离强度: 按 GB/T2792-81 标准制备试样及测定, 被粘板材采用塑料材质, 使用万能测试机拉伸速度为 20 mm/min; 胶面破坏情况评分标准: 进行 180°剥离强度测试前后胶面破坏程度的表征, 见表 1。

表 1 胶面破坏情况评分标准

Table 1 Evaluation standard of destroy degree of cataplasma surface

评分(分数)	胶面破坏情况
10	胶面没有任何破坏
9	胶面只有少于 1% 的面积受损
8	胶面破坏面积小于 5%
7	胶面破坏面积小于 10%
6	胶面破坏面积小于 15%
5	胶面破坏面积大于 15%, 近于 20%
4	胶面破坏面积大于 20%

2.1.3 正交试验的设计方案及结果分析: 选用 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验设计, 因素水平范围见表 2, 以 180°剥离强度、抗张强度、断裂伸长率和胶面破坏情况为衡量指标, 进行基质配方的优选, 结果见表 3。

表 2 因素水平表

Table 2 Factors and levels

水平	因素			
	A 明胶/g	B GAT/g	C GAE/g	D 甘油/g
1	0.4	1.5	1.0	0.2
2	0.6	2.0	1.5	0.3
3	0.8	2.5	2.0	0.4

表 3 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Table 3 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

编号	A	B	C	D	Y_1 180° 剥离强度	Y_2 抗张强 度/Mpa	Y_3 断裂伸 长率/%	Y_4 胶面破 坏情况/分
1	1	1	1	1	0.206	1.092	35.964	10
2	1	2	2	2	2.409	1.150	62.441	7
3	1	3	3	3	2.856	0.878	82.928	8
4	2	1	2	3	1.952	1.048	91.981	8
5	2	2	3	1	0.312	1.040	84.853	7
6	2	3	1	2	2.606	1.932	48.578	5
7	3	1	3	2	3.104	1.467	45.815	10
8	3	2	1	3	1.628	1.602	73.974	9
9	3	3	2	1	1.253	0.974	56.651	4
Y_1 I	5.417	5.262	4.44	1.771				
II	4.87	4.349	5.614	8.119				
III	5.985	6.715	6.272	6.436				
极差	1.115	2.366	1.832	6.348				
Y_2 I	3.12	3.607	4.626	3.106				
II	4.02	3.792	3.172	4.549				
III	4.043	3.784	3.385	3.528				
极差	0.923	0.185	1.454	1.443				
Y_3 I	181.333	173.76	158.516	177.468				
II	225.412	221.268	211.073	156.834				
III	176.44	188.157	213.596	248.883				
极差	48.972	47.508	55.08	92.049				
Y_4 I	25	28	24	21				
II	20	23	19	22				
III	23	17	25	25				
极差	5	11	6	4				

极差分析结果表明,4个因素对巴布剂基质的性能影响顺序为:以 180° 剥离强度为衡量指标: $D > B > C > A$;以胶面破坏情况为衡量指标: $B > C > A > D$;以抗张强度为衡量指标: $C > D > A > B$;以断裂伸长率为衡量指标: $D > C > A > B$ 。

对于巴布剂基质的性能要求而言, 180° 剥离强度是主要的性能指标,其次是胶面破坏情况,之后才是抗张强度和断裂伸长率。综合分析各因素对巴布剂性能的影响情况结合正交试验数据,两种黏合剂的用量是主要的影响因素,最终选定 $A_3B_1C_3D_2$ 。

2.2 黄芩苷巴布剂的制备:根据本实验组前期实验成果加入0.15 g黄芩苷,参考文献^[3]加入总量的3%(即0.3 g)的氮酮为促进剂制备黄芩苷巴布剂。

2.3 黄芩苷分析方法的建立

2.3.1 色谱条件^[4]:色谱柱:Beckman C_{18} ODS 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:甲醇-水-磷酸(47:53:0.2);体积流量:1.0 mL/min;检测波长:280 nm。

2.3.2 线性关系考察:精密称取黄芩苷对照品2.5 mg配成系列质量浓度,按上述色谱条件测定,进样量为20 μ L。结果黄芩苷在0.1~100.0 μ g/mL与峰面积线性关系良好,标准曲线回归方程为 $A = -0.75392 + 0.7499C$, $r = 0.99907$ 。

2.4 体外释放试验

2.4.1 Franz改进型扩散池的设置:该装置由上下两只筒状玻璃管对合而成,上室为扩散室,下室为接收室,在接收室的底部连有一个取样管,供取样、补充接收液和排气泡用,实验中以潜式多功能电磁搅拌器维持接收室动态环境,实验维持 $(37 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 恒温。

2.4.2 释放试验:取巴布剂固定于两室之间,释放面面向接受液,释放面积为2.01 cm^2 ,接受液为16.5 mL(含40%聚乙二醇400的生理盐水),保持恒速搅拌(400 r/s)和恒温。分别于2、4、6、8、10、12 h取样0.5 mL,每次取样的同时向接受池中补充等量的新鲜接受液,并排除接收室内的气泡。样品经过滤膜滤过后进行HPLC法测定,以确定各样品中黄芩苷的质量浓度,计算累积释放量 Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$),以 $Q-t$ 作图,结果见图1,从拟合的直线斜率得出黄芩苷巴布剂的体外释放速率为 $98.19574 \mu\text{g}/\text{cm} \cdot \text{h}$ 。

$$Q = \frac{VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 0.5}{S}$$

式中 Q 为累积释放量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); S 为释放面积; V 为改进

Franz扩散池接受室的体积; C_n 为第 n 次取样时接受液的浓度($\mu\text{L}/\text{mL}$); C_i 为第 i 次取样时接受液的浓度($\mu\text{L}/\text{mL}$);0.5为取样量。

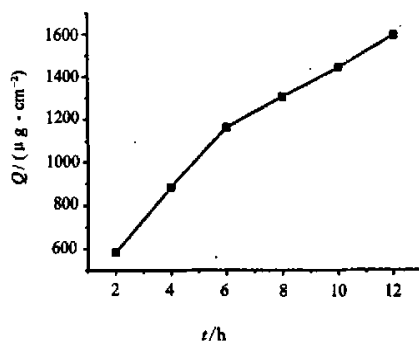


图1 黄芩苷巴布剂体外药物释放曲线

Fig. 1 *In vitro* release curve of baicalin cataplasma

2.5 体外透皮吸收试验

2.5.1 皮肤的制备:取健康小鼠断颈处死,用电剃刀除去腹部鼠毛,剥离腹部鼠皮备用。

2.5.2 吸收试验:将巴布剂贴于鼠皮上并固定于两室之间,角质层面向接受液,以下步骤同2.4.2项下方法,计算累积透过量 Q_{trs} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$),计算方法同累积释放量 Q 的求法,结果见图2。根据Higuchi公式拟合结果,其体外经皮速率为 $16.88572 \mu\text{g}/\text{cm} \cdot \text{h}$ 。

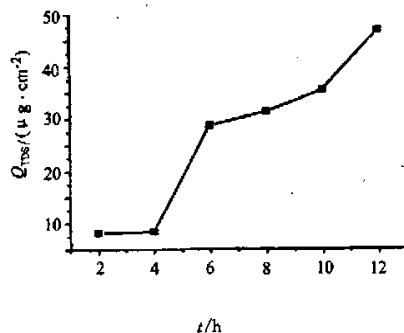


图2 黄芩苷巴布剂体外药物经皮渗透释放曲线

Fig. 2 *In vitro* drug percutaneous permeation curve of baicalin cataplasma

3 讨论

通过正交试验优选出的巴布剂基质配方为壳聚糖0.2 g、PVA 0.3 g、明胶0.8 g、GAT 1.5 g、GAE 2.0 g、甘油0.3 g。这里需指出甘油的用量对于 180° 剥离强度和胶面破坏情况的影响差别之大可能由于本体系中只有甘油是小分子物质,其影响是综合作用的结果。一方面由于其在同等质量下含有更多物质的量的一OH,量的改变直接影响由氢键形成的交联;另一方面由于其小分子的特征,可渗透到体系的大分子中,破坏已经形成的氢键从而影响其性能。

经皮给药系统中的体外释放度测定,是基质释放性能的主要参数。药物首先要从骨架材料中释放出来,达到皮肤表面,进而经皮渗透进入体内发挥作用。本实验采用透皮吸收的方法进行体外释放试验,只是将经皮渗透变成药物直接释放,结果表明正交试验优选出的巴布剂基质配方具有良好的体外释放性能,对黄芩苷药物持续释放可达12 h以上。

体外透皮吸收试验结果表明正交试验优选出的基质配方可稳定持续释放黄芩苷并促进其经过皮肤吸收,且随着时间的延长黄芩苷的透皮速率略有增大。经皮给药系统中,药物透过皮肤的主要屏障是角质层^[1]。角质层厚约10~15 μm,其中角质细胞的胞浆、胞膜及细胞间隙的脂质分子都对药物有屏障作用。形成了主要屏障区,限制了药物透皮的传输,所

以12 h体外透皮累积透过量比体外释放累积释放量要小的多。

综上所述,本实验通过正交试验优选出一个生物相容性良好的黄芩苷巴布剂的基质配方,其黏接性能良好且载药量大、释放性好,是具有较好前景的新型巴布剂基质。

References

- [1] Zhang X P, Tian H, Cheng Q H. The current situation in pharmacological study on baicalin [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2003, 19(11): 1212-1215.
- [2] Jia M, Gao W Y, Wang T, et al. Cataplasma of traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(1): 10-11.
- [3] Williams A C, Barry B W. Penetration enhancers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5): 603-618.
- [4] Li F M. *Medical High Performance Liquid Chromatography* (医用高效液相色谱技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999. 535-536.

HPLC 法从瘤果紫玉盘叶中分离制备紫玉盘醇和大花紫玉盘醇 G

许琼明^{1,2}, 刘艳丽¹, 赵葆华², 徐丽珍², 杨世林^{2,3*}, 王少军³

(1. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215123; 2. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094;

3. 国家中药固体制剂工程技术研究中心, 江西 南昌 330006)

瘤果紫玉盘为番荔枝科紫玉盘属植物。该属植物主要分布于我国的西南地区,在民间广泛应用于癌症、贫血和炎症的治疗^[1,2]。紫玉盘属植物中主要含有多氧取代环己烯、番荔枝内酯、黄酮、生物碱等类成分^[3]。本课题组研究表明多氧取代环己烯类化合物具有较强的抗肿瘤活性,如能抑制核苷的转移,对胸腺嘧啶脱氧核苷和尿嘧啶核苷抑制作用强,能显著抑制人结肠癌细胞、乳腺癌、肝癌细胞等的增殖,同时对多药耐药瘤株同样有效^[4]。为合理利用植物资源,创制新型癌症治疗药物,笔者对瘤果紫玉盘叶进行了化学成分研究,发现紫玉盘醇和大花紫玉盘醇 G 的量共约 0.5%,且具有较强的抗肿瘤活性^[5]。目前,市场上无紫玉盘醇和大花紫玉盘醇 G 对照品出售。因此为了控制紫玉盘属植物药材质量,开发该属植物资源,本实验采用常规色谱和高效液相结合的方法制备这两种多氧取代环己烯对照品紫玉盘醇和大花紫玉盘醇 G,结构见图 1。该法简便易行,产品质量分数可达 98% 以上,满足了常规定量

分析检测的需求。

1 仪器、材料与试剂

Waters 2690 分析型高效液相色谱仪, 996PDA 检测器(美国 Waters 公司)。R200 型旋转蒸发器。Fisher-Johns 熔点测定仪。Peikin-Elmer 983 G 红外仪(美国 PE 公司); Varian Inova 600 spectrometer 核磁共振仪(美国 Varian 公司); Micromass Zabspec spectrometer 质谱测定仪(美国 Micromass 公司); JASCO-715 CD spectrometer(日本 Jasco 公司)。

瘤果紫玉盘叶采集于贵州省黔东南地区,由中国医学科学院药用植物研究所李国强副教授鉴定为瘤果紫玉盘 *Uvaria kweichowensis* P. T. Li。分析所用正己烷和异丙醇均为 HPLC 级,其他试剂均为分析纯,水为双蒸水。Sephadex LH-20(英国 Pharmacia 公司),色谱用(100~200 目与 200~300 目,柱色谱用)购于青岛海洋化工厂。

2 条件与方法

2.1 色谱条件:半制备色谱柱:Zorbax 苯基柱(250

收稿日期:2007-02-13

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39970084)。

作者简介:许琼明(1975—),男,湖北蕲春人,讲师,博士,主要从事天然药物活性成分研究及中药新药开发。

Tel: (0512) 65880301 E-mail: xuqiongming@suda.edu.cn

* 通讯作者 杨世林 Tel: (010) 62899705 (0791) 7119638 E-mail: yangshilin9705@ hotmail.com

黄芩苷巴布剂的制备研究

作者：[赵田](#), [周雪琴](#), [李爱军](#), [刘东志](#), [王学艳](#), [王雷](#), [ZHAO Tian](#), [ZHOU Xue-qin](#), [LI Ai-jun](#), [LIU Dong-zhi](#), [WANG Xue-yan](#), [WANG Lei](#)

作者单位：[赵田,周雪琴,李爱军,刘东志,ZHAO Tian,ZHOU Xue-qin,LI Ai-jun,LIU Dong-zhi\(天津大学化工学院,天津,300072\)](#), [王学艳,王雷,WANG Xue-yan,WANG Lei\(天津长征医院,天津,300021\)](#)

刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年, 卷(期): 2007, 38(11)

被引用次数: 6次

参考文献(4条)

1. [Zhang X P;Tian H;Cheng Q H](#) [The current situation in pharmacological study on baicalin](#)[期刊论文]-[中国药理学通报](#) 2003(11)

2. [Jia M;Gao W Y;Wang T](#) [Cataplasma of traditional Chinese medicine](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2003(01)

3. [Williams A C;Barry B W](#) [Penetration enhancers](#)[外文期刊] 2004(05)

4. [Li F M](#) [医用高效液相色谱技术](#) 1999

本文读者也读过(10条)

1. [高鹏飞. 尹爱武. GAO Peng-fei. YIN Ai-wu](#) [肉桂油巴布剂的研制及体外经皮渗透性实验](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#)2010, 16(7)

2. [郭成希. 张先洲. 李勇. GUO Xian-xi. ZHANG Xian-zhou. LI Yong](#) [盐酸青藤碱巴布剂基质和处方的优选](#)[期刊论文]-[中国医药工业杂志](#)2007, 38(8)

3. [潘林梅. 郭立玮. 袁铸人. 朱华旭. PAN Linmei. GUO Liwei. YUAN Zhuren. ZHU Huaxu](#) [中药巴布剂产业化问题探讨](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2007, 18(30)

4. [孟舒. 杨丹. 张振秋. 李娇. 玄丹巴布剂的制备及临床应用](#)[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#)2006, 26(12)

5. [刘淑芝. 郭春燕. 金日显](#) [中药巴布剂研究思路与方法](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#)2007, 13(5)

6. [汪小根. 邹玉繁. 陈瑜珍. WANG Xiao-gen. ZOU Yu-fan. CHEN Yu-zhen](#) [均匀设计法筛选广藿香有效部位巴布剂的基质处方](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2008, 33(6)

7. [车晓侠. 余李敏. 席枝侠. CHE Xiaoxia. YU Limin. XI Zhixia](#) [酮洛芬巴布剂的制备及其经皮体外渗透试验](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2006, 17(11)

8. [周晖. 王东凯](#) [α 细辛脑巴布剂的制备与质量评价](#)[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#)2007, 27(1)

9. [柳正青. 胡晋红. 朱全刚. 刘继勇. LIU Zheng-qing. HU Jin-hong. ZHU Quan-gang. LIU Ji-yong](#) [盐酸格拉司琼巴布剂基质处方设计](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#)2006, 15(17)

10. [郭伟英. 王雨. GUO Wei-ying. WANG Yu](#) [葛根芩连巴布剂的制备与体外透皮研究](#)[期刊论文]-[医药导报](#)2009, 28(3)

引证文献(6条)

1. [许丛辉. 李渊贞. 张春霞. 尹华. 王知青](#) [中药巴布剂研究新进展](#)[期刊论文]-[北京联合大学学报（自然科学版）](#) 2009(3)

2. [谢雪虎. 申永政. 赵正保](#) [正交设计法优选祖师麻巴布剂的基质处方](#)[期刊论文]-[中国医药导报](#) 2010(34)

3. [杜建平. 施之琪. 柳俊](#) [均匀设计法优选痹痛消巴布剂基质配方研究](#)[期刊论文]-[广东药学院学报](#) 2009(3)

4. [尹华](#) [三黄散瘀巴布剂的基质配方优选](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(24)

5. [张倩. 尹蓉莉. 王金鹏. 陈璐佳. 赖庆宽](#) [药用缓控释辅料海藻酸钠的研究概况](#)[期刊论文]-[中国药房](#) 2008(13)

6. 王川. 赵雪梅. 郝吉福. 李静 新技术和新剂型改善黄芩苷生物利用度的研究进展[期刊论文]-中成药 2012(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711018.aspx