

复方小儿湿疹微乳的制备及经皮渗透研究

涂瑶生^{1,2}, 李绍林^{1,2*}, 孙冬梅^{1,2}, 张建军²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

2. 广东省中医研究所, 广东 广州 510095

摘要: 目的 以中药复方小儿湿疹方有效部位为模型药物, 制备治疗小儿湿疹的经皮给药复方微乳。方法 通过单因素试验及伪三元相图的绘制筛选微乳组分, 并以药物体外经皮渗透速率进一步优化微乳处方。结果 优选的复方小儿湿疹微乳处方为肉豆蔻酸异丙酯-Cremophor EL-丙三醇-水(6.5:29.25:29.25:35), 平均粒径为 (24.54 ± 0.22) nm, Zeta 电位为 (-26.5 ± 0.2) mV; 黄连生物碱、丹皮酚稳态透皮速率(J_s)分别为114.70、74.09 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 比原湿疹洗剂的 J_s 分别提高了17和10倍。结论 复方小儿湿疹微乳性状均一、澄清透明, 质量稳定, 透皮性能好。

关键词: 复方小儿湿疹微乳; 黄连总生物碱; 丹皮酚; 复方微乳; 伪三元相图; 体外经皮渗透

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)10-1939-07

Preparation and transdermal delivery of compound infantile eczema microemulsion

TU Yao-sheng^{1,2}, LI Shao-lin^{1,2}, SUN Dong-mei^{1,2}, ZHANG Jian-jun²

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Guangdong Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective Taking the effective part of infantile eczema formula as model drug to prepare transdermal delivery compound microemulsion used for the treatment of infantile eczema. **Methods** Microemulsion formula was optimized by using single factor test and drawing pseudo-ternary phase diagram. The formula was further optimized with *in vitro* permeation rate of drug. **Results** The optimized formula of microemulsion was isopropyl myristate-cremophor EL-glycerol-water (6.5:29.25:29.25:35). The mean diameter was (24.54 ± 0.22) nm, and Zeta potential is (-26.5 ± 0.2) mV. The steady penetration rates (J_s) of total alkaloids in *Coptidis Rhizoma* and paeonol were 114.70 and 74.09 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, which were respective 17 and 10 times more than those of former eczema lotions. **Conclusion** Compound infantile eczema microemulsion is homogeneous, clear, translucent, stable, and highly infiltrative.

Key words: compound infantile eczema microemulsion; total alkaloids in *Coptidis Rhizoma*; paeonol; compound microemulsion; pseudo-ternary phase diagram; *in vitro* transdermal permeation

小儿湿疹为临床常见病、多发病, 是由机体内外激发因子引起的一种迟发型变态反应——超敏反应, 并伴随激烈瘙痒或皮肤炎症现象, 治疗上不仅要治“表”(局部瘙痒与炎症), 更应治“本”(机体的超敏反应)^[1]。小儿湿疹方是治疗小儿湿疹的外用处方, 由黄连、苦参、牡丹皮、冰片4味中药组成, 具有清热解毒、燥湿止痒、调节机体免疫的功效^[2-5], 临床上多制成洗剂, 采用洗浴或涂抹的方式给药, 不良反应小、安全性好。但也存在药效物质

不明确、质量难以控制等问题, 影响疗效的稳定性。且洗剂外用给药, 药物浓度低、作用时间短、生物利用度低、给药形式复杂、患儿依从性差, 影响处方的临床应用。为提高处方疗效的稳定性、药物的透皮性能及生物利用度, 增强药效, 改善用药的方便性及舒适性, 对原处方洗剂进行二次开发, 研制出一种药效组分明确, 质量可控, 均一稳定, 药效强, 用药安全、方便、舒适的现代化中药制剂——复方微乳制剂。前期已对处方的药效物质基础进行

收稿日期: 2012-03-31

作者简介: 涂瑶生, 男, 研究员, 博士生导师, 从事中药制剂研究。Tel: (020)83482683 E-mail: tuyaos@21cn.com

*通讯作者 李绍林 Tel: (020)83501292 E-mail: xycolin@163.com

网络出版时间: 2012-05-16 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120516.1413.003.html>

了研究,明确了处方的有效部位分别为黄连总生物碱、苦参总生物碱、丹皮酚、冰片,并优化了各有效部位的制备工艺^[6],有利于后续制剂成型工艺的优选。本实验主要探讨复方微乳的制备方法并考察其透皮性能。

微乳是油相(O)、表面活性剂(S)、助表面活性剂(COS)、水相(W)组成的均一、透明、各项同性的热力学稳定载药系统,粒径范围10~100 nm,能同时增溶水溶性和脂溶性成分,提高药物的稳定性,促进药物透皮吸收,延长药物作用时间,维持恒定的血液浓度^[7-9]。目前微乳制剂多把西药或者中药有效单体作为研究对象,而以中药有效部位或复方作为研究对象鲜有报道^[10],本实验以中药复方小儿湿疹方的有效部位为模型药物,制备了中药复方微乳,体现了处方中药多成分、多途径、多靶点作用的特点,增强了药物经皮渗透吸收作用;本研究为中药复方微乳的制备提供了一种探索模式。

1 仪器与材料

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),Nano ZS90 激光粒度仪(英国 Malvern 公司),AE240 十万分之一天平(瑞士 Mettler Toledo),VAP G3 旋转蒸发仪(德国 Heidolph),DDS-307A 电导率仪(上海雷磁),TK-12B 型透皮扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司)。黄连 *Coptidis Rhizoma* (CR)、苦参 *Sophorae Flavescentis Radix* (SFR)、牡丹皮 *Moutan Cortex* (MC) 均购自广州致信中药饮片有限公司,经广东省中医研究所孙冬梅主任中药师鉴定为正品。盐酸小檗碱对照品(批号 110713-200911,约 30 mg)、丹皮酚对照品(批号 708-9003,约 200 mg)均购于中国药品生物制品检定所;中链三甘油酯(MCT)、油酸乙酯(EO)、橄榄油(LCT)、精制花生油(PO)、十六烷酸异丙酯(IPP),购于广州纪雅化工有限公司;肉豆蔻酸异丙酯(IPM),聚山梨酯 80、60、20,购于阿拉丁试剂公司;聚乙二醇 200、400(PEG 200、400)、异丙醇、丙二醇、丙三醇,购于天津大茂化学试剂厂;Cremephor EL(EL)、Cremephor RH 40(RH 40),购于德国 BASF 公司;液相用甲醇、乙腈、乙醇为色谱纯,水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 小儿湿疹方有效部位的制备

2.1.1 黄连有效部位——黄连总生物碱的制备^[11]

称取处方量黄连药材 1 份,提取 3 次,每次加 8 倍

量 1.5% 硫酸溶液,回流提取 40 min,滤过,合并滤液,加入 $\text{Ca}(\text{OH})_2$,调节 pH 值至 8.5,静置 0.5 h,抽滤,收集滤液,加盐酸调节 pH 值至 1.8,加 NaCl 至质量分数为 5%,低温(4 ℃)静置过夜,抽滤,滤渣真空干燥(50 ℃),干膏打粉,即得。其中黄连总生物碱(以盐酸小檗碱、巴马汀、黄连碱与表小檗碱总和计)的转移率为 62.23%,质量分数为 83.63%。

2.1.2 苦参有效部位——苦参总生物碱制备^[12-13]

称取处方量苦参药材 1 份,提取 2 次,每次加 11 倍量 65% 乙醇,回流提取 65 min,滤液浓缩至相对密度 1.12,调节 pH 值至 3.0,过强酸性阳离子树脂柱,以含 5% 氨水的 65% 乙醇溶液洗脱,收集 6 倍柱体积洗脱液,减压旋转蒸发回收溶剂,浓缩至相对密度 1.21,真空干燥,干膏打粉,即得。其中苦参总生物碱(以苦参碱与氧化苦参碱总量计)转移率为 65.97%,质量分数为 31.12%。

2.1.3 牡丹皮有效部位——丹皮酚制备^[14] 称取处方量牡丹皮药材 1 份,加 8 倍量水,水蒸气蒸馏,收集 3 倍量蒸馏液,低温(4 ℃)静置过夜,抽滤,滤饼真空干燥(30 ℃),即得,丹皮酚转移率为 88.13%,质量分数为 96.42%。

2.2 黄连总生物碱定量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Eclipse XDB-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液(50:50)(每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4 g,再以磷酸调节 pH 4.0),柱温 30 ℃;体积流量 1.0 mL/min;检测波长 345 nm。

2.2.2 线性关系考察 精密称取盐酸小檗碱对照品适量,至棕色量瓶中,加甲醇定容,制成含盐酸小檗碱 83.2 μg/mL 的对照品溶液。精密吸取盐酸小檗碱对照品溶液 1、2、4、6、8、10 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,备用。精密吸取上述对照品溶液各 10 μL,进样,记录色谱图,测定峰面积,以峰面积为纵坐标(Y),质量为横坐标(X)进行线性回归,得回归方程 $Y=9.358 X-13.940$, $r=0.999\ 99$,结果表明盐酸小檗碱进样量在 83.2~832 ng,峰面积与进样量线性关系良好。

2.2.3 样品定量测定 照对照品溶液制备方法制备供试品溶液,依照上述色谱条件进样分析,测定盐酸小檗碱、巴马汀、黄连碱与表小檗碱峰面积的总和,依线性范围内,代入线性方程,计算出各样品中黄连总生物碱的量(一测多评)^[15]。

2.3 丹皮酚定量测定^[16-17]

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水 (45:55); 柱温 25 ℃; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 274 nm。

2.3.2 线性关系考察 精密称取丹皮酚对照品适量, 置棕色量瓶中, 加甲醇制成含丹皮酚 26.8 μg/mL 的对照品溶液。精密吸取丹皮酚对照品溶液 1、2、4、6、8、10 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度摇匀, 备用。精密吸取上述对照品溶液各 10 μL, 进样, 记录色谱图, 测定峰面积, 以峰面积为纵坐标 (Y), 质量为横坐标 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y=5.001\ 6\ X-1.887\ 0$ ($r=0.999\ 97$), 表明丹皮酚在 26.8~268 ng 呈良好的线性关系。

2.3.3 样品定量测定 按照对照品溶液制备方法制备供试品溶液, 依照上述色谱条件进样分析, 测定丹皮酚峰面积, 依线性范围内, 代入线性方程, 计算出各样品中丹皮酚的量。

2.4 微乳处方的筛选

小儿湿疹方中黄连为君药, 药量最大, 为主要药效成分, 且预试验发现, 黄连总生物碱在极性和非极性溶剂中的溶解度都远小于苦参总生物碱, 油水分配系数亦小于苦参总生物碱, 而脂溶性成分丹皮酚及冰片具有促渗透作用, 透皮性能较好^[18], 且各有效部位加入比例是依据各自的转移率折算为相当于原处方生药的比例, 因而提高黄连总生物碱在微乳中的载药量及透皮性能是提高复方微乳载药量及透皮性能的关键, 因此后期的考察试验以黄连总生物碱为考察指标进行微乳处方筛选。

2.4.1 油相的选择 选取具有较好生物相容性的 6 种油相, 分别为中链三甘油酯 (MCT)、油酸乙酯 (EO)、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、十六烷酸异丙酯 (IPP)、橄榄油 (LCT)、精制花生油 (PO)。采用指标成分溶解量法, 分别测定黄连总生物碱在 6 种油相中的表观溶解度。取过量黄连总生物碱置具塞试管中, 分别加入等体积的各油相, 超声至不再溶解, 放入振荡器中, (25±1) ℃、100 r/min 振摇 24 h, 所得饱和溶液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液稀释适当倍数, 测定各样品中指标成分黄连总生物碱的量, 即表观溶解度。结果表观溶解度分别为 2.45、2.83、3.42、3.04、1.64、1.27 mg/mL, 可知黄连总生物碱在 IPM 中的溶解度最大, 且 IPM 的黏度较其他油相低, 因而确定微乳的油相为 IPM。

2.4.2 助表面活性剂的选择 采用指标成分溶解量法, 分别测定黄连总生物碱在乙醇、异丙醇、PEG 200、PEG 400、丙二醇、丙三醇 6 种助表面活性剂中的表观溶解度, 测定方法同“2.4.1”项。结果表观溶解度分别为 9.17、1.81、22.46、19.37、4.34、28.95 mg/mL。可知黄连总生物碱在丙三醇中的表观溶解度最大, 且在相同比例 IPM-Cremephor RH 40 的体系中, 加入少量丙三醇即可形成微乳, 因而确定助表面活性剂为丙三醇。

2.4.3 表面活性剂的选择 测定形成微乳时表面活性剂的最小加入量 (MS_{min}), 选择 IPM 为油相, 丙三醇为助表面活性剂, 固定二者比例为 1:2, 在该体系中逐滴加入各表面活性剂 (聚山梨酯 80、60、20, Cremephor EL、RH 40), 每次加入混匀后, 取 1 滴滴入 10 mL 水中, 观察油/水混合状况, 并测定粒径, 记录微乳形成时表面活性剂的 MS_{min} , 并计算其在油相-表面活性剂-助表面活性剂混合体系中所占质量分数, 结果 MS_{min} 分别为 65%、71%、77%、50%、53%。可知以 MS_{min} 为评价指标, Cremephor 系列小于聚山梨酯系列, 且 EL 略小于 RH 40, 说明其乳化能力最强; 聚山梨酯系列中, 聚山梨酯 80 MS_{min} 小于其他两项, 聚山梨酯 20 的 MS_{min} 最大, 预示其需要加入较多的表面活性剂才可形成微乳。由于表面活性剂对皮肤有一定刺激性, 减少表面活性剂用量有利于提高药品的安全性^[19], 因此确定微乳表面活性剂为 Cremephor EL。

2.4.4 伪三元相图的绘制 对已确定的微乳各相成分, 通过绘制伪三元相图进一步确定体系中微乳形成的区域。按质量比配制好表面活性剂/助表面活性剂 (S/COS) 为 1:2、1:1、2:1 的混合表面活性剂 (S_{mix}), 将油相与混合表面活性剂按 0.5:9.5、1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 比例混合, 室温下逐滴加水, 漩涡混匀, 用电导率法观测微乳液的相变情况, 同时采用目测法记录体系由澄清变为浑浊或由浑浊变为澄清的临界点时各相比例, 用 Origin Pro 8.5 软件绘制伪三元相图, 结果见图 1。可知 S/COS 值由 1:2 增大到 1:1 时微乳区域增大, 这主要是因为表面活性剂的比例增大, 乳化能力增强, 形成微乳区域增大; 而 S/COS 值由 1:1 增大到 2:1 时微乳区域略有减小, 这可能由于表面活性剂增加到一定值后体系黏稠度增加, 缩小了微乳形成的区域; 且随着 S/COS 值增大, 微乳形成的澄清点呈上移趋势。

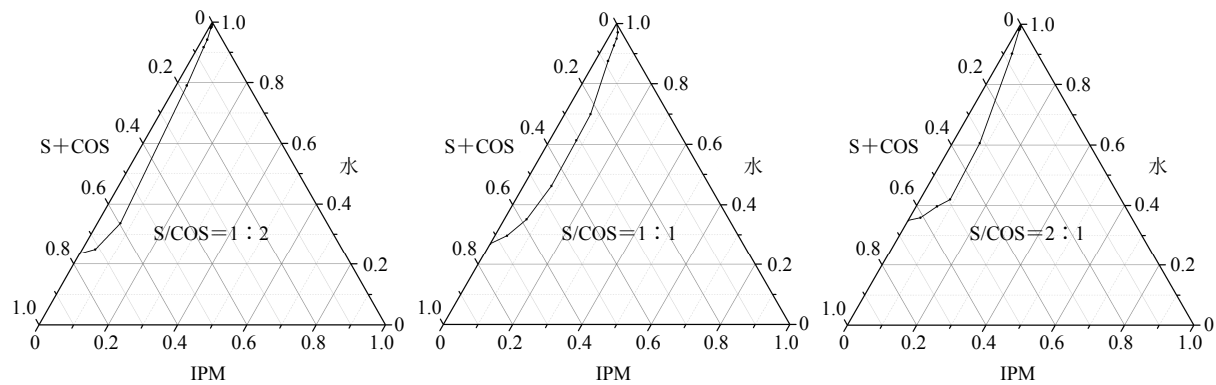


图 1 不同 S/COS 体系的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of different S/COS systems

2.4.5 体外经皮渗透试验确定最佳处方 根据微乳的稳定性及载药量的要求, 选取伪三元相图中心偏左下区域, 筛选不同 S/COS、不同含水量及不同含油量的微乳, 微乳处方见表 1。分别称取折算为相当于小儿湿疹方中生药量的各有效部位, 依表 1 中各微乳各相比例, 将有效部位药物加入到油相、表面活性剂、助表面活性剂的混合体系中, 超声溶解分散均匀后, 滴加水相, 同向匀速搅拌均匀, 制备得载药量为 0.95% 的微乳 (其中黄连总生物碱的量为 0.5%), 外观均呈现均一、澄清、透明、褐红色, 12 000 r/min 高速离心 20 min, 未出现分层, 所制备的各微乳稳定性良好。

取各处方微乳 3 mL, 进行体外经皮渗透试验。采用 Franz 扩散池, 渗透膜为小鼠腹部脱毛全皮, 所用鼠皮的厚度均一, 有效扩散面积为 2.80 cm², 接收介质为生理盐水, 接收池体积为 18 mL, 于 32 ℃、200 r/min 进行试验。每种处方微乳平行 5 组, 各处方黄连总生物碱体外经皮渗透动力学参数见表 2, 单位面积黄连总生物碱累积渗透量动力学曲线见图 2, 通过比较体外经皮渗透动力学参数 (稳态透皮速率 J_s , 单位面积累积渗透量 Q_n), 确定最佳微乳处方。

表 1 不同微乳处方

Table 1 Different microemulsion formulae

微乳样品	各相质量分数 / %			
	IPM	EL	丙三醇	水
M1	6.0	18.00	36.00	40
M2	6.0	27.00	27.00	40
M3	6.0	36.00	18.00	40
M4	6.5	29.25	29.25	35
M5	5.5	24.75	24.75	45
M6	6.0	29.50	29.50	35
M7	7.0	29.00	29.00	35

$$J_s = dQ / dt$$

$$Q_n = C_n \cdot V / A$$

$$C_n = C_{ps} + V_0 / V \sum_{i=1}^{n-1} C_{ni}$$

Q 为药物的累积渗透量, t 为时间, Q_n 为 t 时单位面积累积渗透量, C_n 为 t 时药物的校正质量浓度, V 为接收液的总体积, A 为有效扩散面积, C_{ps} 为 t 时前药物的测定质量浓度, C_{ni} 为 t 时药物的测定质量浓度, V_0 为每次取样体积

由表 2 和图 2 可知, 对于相同 O/W (6 : 40)、不同 S/COS (1 : 2、1 : 1、2 : 1) 的微乳样品 M1、

表 2 不同处方微乳黄连生物碱体外经皮渗透动力学参数 ($n=5$)

Table 2 *In vitro* transdermal permeation kinetic parameters of CR alkaloids in different formulae of microemulsion ($n=5$)

微乳样品	动力学方程	r	$J_s / (\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$	$Q_{12} / (\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$
M1	$y = 76.56x - 15.080$	0.998	76.56 ± 6.20	906.24 ± 74.40
M2	$y = 75.43x - 20.760$	0.997	75.43 ± 4.21	882.49 ± 50.52
M3	$y = 41.60x - 16.430$	0.995	41.60 ± 2.96	480.53 ± 35.52
M4	$y = 114.70x - 1.870$	0.997	114.70 ± 7.46	$1\,389.92 \pm 89.52$
M5	$y = 53.91x - 16.510$	0.995	41.33 ± 3.02	625.18 ± 36.24
M6	$y = 53.91x - 16.510$	0.995	41.33 ± 2.93	625.18 ± 35.16
M7	$y = 115.70x - 1.479$	0.996	116.10 ± 7.89	$1\,430.87 \pm 94.68$

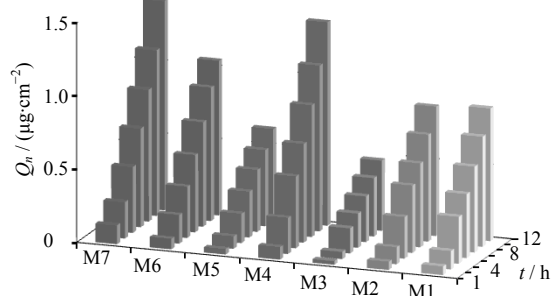


图 2 不同处方微乳黄连生物碱体外经皮渗透动力学曲线 ($n=5$)

Fig. 2 *In vitro* transdermal permeation kinetic curves of CR alkaloids in different formulae of microemulsion ($n=5$)

M2、M3, 随着 S/COS 值增加, 微乳药物体外透皮 J_s 、 Q_n 均呈减小趋势, 这可能是随着 S/COS 值增大, 表面活性剂比例增加, 体系黏稠度增加, 影响皮肤的水化作用, 从而影响透皮速率。对于 S/COS 为 1:1, 相同 O/S_{mix}, 不同含水量的微乳样品 M4、M2、M5, 含水量由 35% 增大到 45%, 微乳药物体外透皮 J_s 、 Q_n 均呈减小趋势, 这可能由于水分的增加, 使得具有促渗透作用的 IPM、丙三醇的量降低, 从而透皮速率减小。对于 S/COS 为 1:1, 具有相同含水量 (35%), 不同 O/S_{mix} 的微乳样品 M6、M4、M7, 随着 IPM 由 6% 增大到 7%, 微乳药物体外透皮 J_s 、 Q_n 均呈增大趋势, 这主要是由于 IPM 具有促渗透作用, 其质量分数增加, 透皮速率增加。综合考虑到微乳的稳定性及透皮速率, 确定微乳最佳处方为 M4, 即 IPM 6.5%、Cremephor EL 29.25%、丙三醇 29.25%、水 35%。

2.5 复方微乳与原处方洗剂体外透皮吸收比较

按照优选出的复方微乳处方, 称取 IPM 6.5 g、Cremephor EL 29.25 g、丙三醇 29.25 g, 将三者混合, 并加入适量各有效部位药物 (各有效部位加入比例是依据各自的转移率折算为相当于原处方生药的比例), 同向匀速搅拌均匀后, 再滴加 35 g 蒸馏水, 继续搅拌至澄清透明状, 制备得到载药量为 0.95% 的微乳 A (载药量折算为原处方生药量计算为 16.3%, 即 16.3 g 生药/100 g 微乳); 同时制备以生药量计算相同载药量为 16.3% 的原处方洗剂 B。分别取 A、B 各 3 mL 置于 Franz 扩散仪的供药池, 照“2.4.5”项下方法, 进行体外透皮吸收试验, 每个样品平行测试 5 组, 微乳 A 和洗剂 B 中极性药代表成

分黄连总生物碱 J_s 分别为 (114.70 ± 9.31)、(6.37 ± 4.14) $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, J_s 提高了约 17 倍; 非极性药代表成分丹皮酚 J_s 分别为 (74.09 ± 5.78)、(6.83 ± 0.42) $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, J_s 提高了约 10 倍。体外渗透动力学曲线见图 3, 可见制成微乳后, 药物透皮性能得到很大的提升。

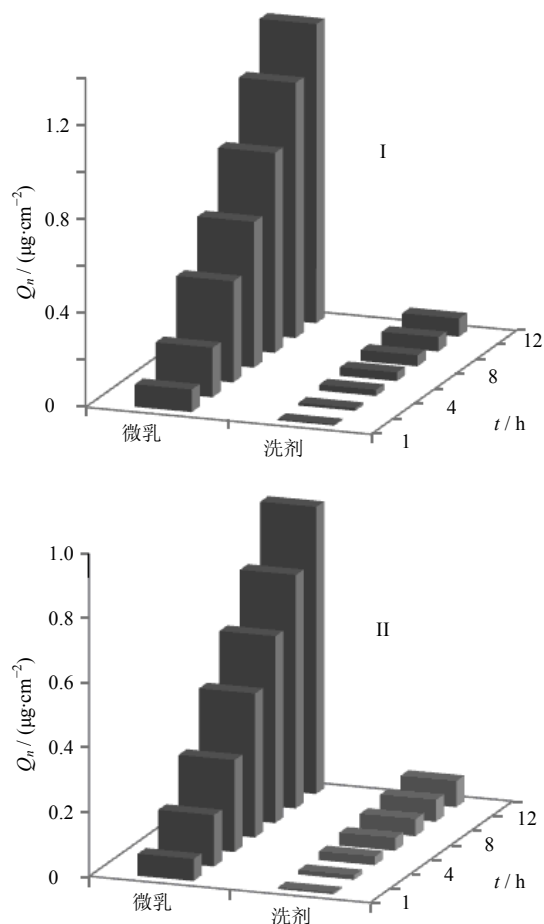


图 3 黄连生物碱 (I) 和丹皮酚 (II) 的体外经皮渗透动力学曲线 ($n=5$)

Fig. 3 *In vitro* transdermal permeation kinetic curves of CR alkaloids (I) and paeonol (II) ($n=5$)

2.6 微乳粒径和 Zeta 电位测定

粒径及分布是微乳最重要的特征之一, 微乳粒径的大小和分布直接影响微乳制剂的质量^[20]。取按最佳处方 M4 制备的微乳 3 mL, 平行 3 份, 分别运用 Malven Nano ZS90 激光粒度仪, 在 28 °C 条件下, 测定各样品, 得其平均粒径为 (24.54 ± 0.22) nm, 呈正态分布 (图 4), 多分散系数 (PDI) 为 0.189 ± 0.001 。微乳的 Zeta 电位是反映微乳稳定性的重要指标^[21], 对制得的微乳进行电位测定: 平行取微乳样品 3 份, 分别运用 Malven Nano ZS90 激光粒度仪,

在 28 ℃ 条件下, 测定各样品, 得其平均 Zeta 电位为 (-26.5 ± 0.2) mV, 电位分布图见图 5。结果显示微乳电荷同质性较好, 均带负电荷, 具有良好的稳定性。

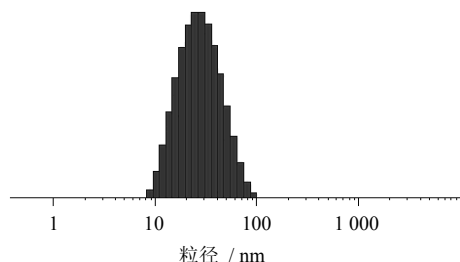


图 4 微乳粒径分布 ($n=3$)

Fig. 4 Particle size distribution of microemulsion ($n=3$)

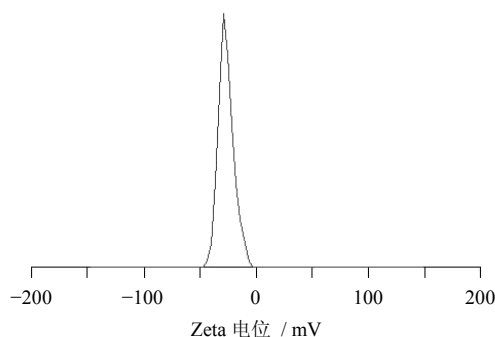


图 5 微乳电位分布 ($n=3$)

Fig. 5 Zeta potential distribution of microemulsion ($n=3$)

3 讨论

在制备载药微乳时, 将药物在油相、表面活性剂、助表面活性剂混合体系中分散均匀, 而后滴加水相, 要比向空白微乳中添加药物更易制成微乳, 这可能由两种制备方式药物在微乳微观结构中分布差异造成。

本研究在确定了传统中药处方有效部位的基础上, 通过微乳这一新型载药系统, 对方中有效部位多成分进行增溶, 将原洗剂制成了复方微乳; 该制备方法简便, 重复性好, 微乳粒径小, 且分布均匀, Zeta 电位电势较高, 性质稳定, 同时增溶了处方中的多个药效成分, 保证了中药复方多成分、多途径、多靶点的作用, 且增强了药物的透皮性能, 其中作为主要药效成分的黄连总生物碱的 J_s 提高了约 17 倍, 亲脂性代表成分丹皮酚透皮速率提高了约 10 倍, 有利于提升原处方药效作用。

在体外经皮渗透试验中, 所制备的载药量为 0.95% 的各微乳 (包括最后优选的微乳) 经 12 000

r/min 高速离心 20 min 未出现分层, 保持透明、澄清, 且在室温条件下放置 3 个月, 微乳保持均一、透明、澄清。而载药量、温度、pH 值等因素对微乳稳定性的影响有待进一步研究。

由于中药复方成分复杂, 在比较分析了黄连总生物碱与苦参总生物碱在水中表观溶解度, 及在正辛醇-水体系中的油水分配系数发现, 黄连总生物碱都小于苦参总生物碱, 预示黄连总生物碱透皮性能小于苦参总生物碱, 因而提高黄连总生物碱在微乳中的载药量及透皮性能是提高复方微乳载药量及透皮性能的关键, 故在微乳处方筛选与微乳体外透皮性能评价中, 主要选取作为处方主要药效成分的黄连总生物碱进行考察, 丹皮酚代表极亲脂性药效成分在微乳体外透皮评价中进行了考察。

在对透皮接收液指标成分定量测定发现, 取透皮接收液直接过 0.45 μ m 微孔滤膜所制备的 HPLC 供试品, 其中黄连总生物碱和丹皮酚在各自的色谱条件下无干扰, 峰形良好, 分离度好, 而苦参总生物碱目标峰出现干扰, 无法分离, 可能苦参总生物碱供试品的制备还需过氧化铝柱, 而对于有限的透皮接收液, 要同时测定多个指标成分, 此方法条件受限, 若需测定其中苦参总生物碱, 需对方法学进一步考察。

本研究将传统中药洗剂制成微乳制剂, 为中药制剂现代化提供一种探索思路, 为中药复方微乳的制备提供一种研究模式。

参考文献

- [1] 刘捷, 叶涛, 李义民, 等. 婴儿湿疹发病因素流行病学调查 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(21): 3025-3026.
- [2] 李彩虹, 周克元. 黄连活性成分的作用及机制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 466-468.
- [3] 张虹, 丁安伟, 张丽, 等. 中药牡丹皮的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(9): 75-77.
- [4] 孙晶, 王立艳. 苦参药理作用及临床应用综述 [J]. 黑龙江医药, 2003, 16(6): 526-527.
- [5] 王晖, 许卫铭, 王宗锐. 薄荷醇与冰片的促透作用 [J]. 中草药, 1997, 28(2): 93-95.
- [6] 李绍林. 湿疹方微乳凝胶制备及其质量评价的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [7] 刘璇, 张振海, 陈彦, 等. 秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1963-1967.
- [8] 刘意, 龙晓英, 何琳, 等. 穿心莲内酯微乳的制备及含量测定 [J]. 中成药, 2010, 32(8): 1424-1426.

- [9] 李学敏, 吴清, 杜守颖, 等. Box-Behnken 法优化川芷微乳处方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 1-5.
- [10] 石宗丰, 王利胜. 微乳在中药制剂中的应用研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(5): 414-416.
- [11] 许沛虎, 高媛, 张雪琼, 等. 黄连总生物碱纯化工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3079-3080.
- [12] 涂瑶生, 李绍林, 孙冬梅, 等. 星点设计-效应面法优选苦参提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 34-37.
- [13] 全燕, 王锦玉, 张锴镔, 等. 苦参总生物碱提取纯化工艺研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(1): 19-22.
- [14] 张纯, 高杰. 正交设计法探讨牡丹皮中丹皮酚的提取工艺 [J]. 中成药, 1996, 18(5): 5-6.
- [15] 匡艳辉, 朱晶晶, 王智民, 等. 一测多评法测定黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱含量 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(5): 390-394.
- [16] 刘继勇, 韩盈, 杨明, 等. 丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2730-2733.
- [17] 卫世杰, 霍务贞, 陈庆堂. 丹皮酚自乳化片的制备和溶出度考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 29-31.
- [18] 高鹏飞. 经皮渗透促进剂的研究 [J]. 广州化工, 2010, 38(2): 42-43.
- [19] 徐小燕, 邱碧菡, 潘林梅. 微乳透皮给药载体的制备及透皮影响因素研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3528-3530.
- [20] 易红, 杨华, 高进, 等. O/W 型微乳凝胶粒度分布特性的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 1-4.
- [21] 华海婴, 杨婷, 赵永星. 乙酰氧基胡椒酚乙酸酯亚微乳的制备及其性质考察 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2424-2429.