

超微粉碎对虎杖膏透皮吸收和流变性的影响

王 森¹, 欧水平^{2*}, 赵 萍¹, 李秀楠¹, 王玉和²

1. 遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563003

2. 遵义医学院附属医院 药剂科, 贵州 遵义 563099

摘 要: **目的** 研究超微粉碎对虎杖膏透皮吸收和流变性的影响。**方法** 采用普通粉碎和超微粉碎工艺制备虎杖普通粉和虎杖超微粉, 再分别制成虎杖膏和超微虎杖膏; 以离体小鼠皮肤为屏障, 采用改良 Franz 扩散池法进行透皮吸收实验, 以虎杖苷、白藜芦醇、大黄素为考察指标比较虎杖膏和超微虎杖膏体外经皮渗透性的差异; 以表观黏度、屈服应力为指标, 采用旋转流变仪测定, 比较虎杖膏和超微虎杖膏流变性的差异。**结果** 虎杖普通粉和超微粉的 $d_{0.9}$ 分别为 (210.011 ± 3.468) 、 $(63.496 \pm 2.570) \mu\text{m}$, 粒径分别为 5.412 ± 0.055 、 2.913 ± 0.117 。虎杖膏中虎杖苷、白藜芦醇和大黄素的累积透过量分别为 (2.1003 ± 0.1545) 、 (2.1145 ± 0.3416) 、 $(6.2104 \pm 0.7500) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 透皮速率分别为 (0.1753 ± 0.0226) 、 (0.2340 ± 0.0202) 、 $(0.3374 \pm 0.0516) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$; 超微虎杖膏中虎杖苷、白藜芦醇和大黄素的累积透过量分别为 (14.2479 ± 4.8750) 、 (4.3993 ± 0.6287) 、 $(6.7686 \pm 0.7286) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 分别比虎杖膏提高 6.8、2.1、1.1 倍, 透皮速率分别为 (0.8159 ± 0.2771) 、 (0.3132 ± 0.0430) 、 $(0.3937 \pm 0.0426) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 分别比虎杖膏提高 4.7、1.3、1.2 倍。虎杖膏和超微虎杖膏的表观黏度分别为 34.940、8.865 Pa·s, 屈服应力分别为 41.211、7.381 Pa。**结论** 超微虎杖膏与虎杖膏相比透皮吸收效果更优, 且膏体细腻, 黏稠度和屈服应力更小, 涂展性更好。

关键词: 虎杖; 虎杖膏; 超微粉碎; 粒径; 透皮吸收; 流变性; 虎杖苷; 白藜芦醇; 大黄素; 体外经皮渗透; 表观黏度; 屈服应力

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)12-2425-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.010

Effect of ultrafine comminution on transdermal absorption and rheology of *Polygonum cuspidatum* ointment

WANG Sen¹, OU Shui-ping², ZHAO Ping¹, LI Xiu-nan¹, WANG Yu-he²

1. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China

Abstract: Objective To study the effect of ultrafine comminution on transdermal absorption and rheology of *P. cuspidatum* ointment (PCO). **Methods** Common and ultrafine common powder of *P. cuspidatum* was got by common and ultrafine comminution technology respectively, and then prepared into common and ultrafine PCO. The skin permeation of common and ultrafine PCO was investigated through *in vitro* excised mice skin using improved Franz diffusion cell, with polydatin, resveratrol, and emodin as the indexes to compare the effect on the cumulative permeation amount and permeation rate of ointments. Then the effect on the rheology of ointments with apparent viscosity and yield stress as the indexes was compared. **Results** The $d_{0.9}$ of common and ultrafine powder of *P. cuspidatum* were (210.011 ± 3.468) and $(63.496 \pm 2.570) \mu\text{m}$; And the spans were (5.412 ± 0.055) and (2.913 ± 0.117) , respectively. The cumulative permeation amount of polydatin, resveratrol, and emodin of PCO were (2.1003 ± 0.1545) , (2.1145 ± 0.3416) , and $(6.2104 \pm 0.7500) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, and the permeation rate were (0.1753 ± 0.0226) , (0.2340 ± 0.0202) , and $(0.3374 \pm 0.0516) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, respectively. The ultrafine cumulative permeation amounts of polydatin, resveratrol, and emodin of PCO were (14.2479 ± 4.8750) , (4.3993 ± 0.6287) , and $(6.7686 \pm 0.7286) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, which were 6.8, 2.1, and 1.1 times compared to common PCO; The

收稿日期: 2017-02-13

基金项目: 贵州省科技厅联合基金项目(黔科合 LH 字 [2015] 7548 号, 黔科合 LH 字 [2015] 7481 号); 贵州省大学生创新创业训练计划项目(201410661030); 遵义医学院自然科学招标项目(遵医医院办发 [2014] 10 号)

作者简介: 王 森, 博士, 副教授, 研究方向为中药外用制剂。Tel: (0851)28642515 E-mail: wangsen912912@126.com

*通信作者 欧水平, 博士, 副主任药师, 研究方向为中药新剂型和新制剂。Tel: (0851)28609168 E-mail: oushuiping1208@126.com

permeation rates were $(0.815\ 9 \pm 0.277\ 1)$, $(0.313\ 2 \pm 0.043\ 0)$, and $(0.393\ 7 \pm 0.042\ 6)$ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, which were 4.7, 1.3, and 1.2 times compared to common PCO respectively. The cumulative permeation amounts and permeation rates of ultrafine PCO were 6.8, 2.1, 1.1 and 4.7, 1.3, 1.2 times compared to common PCO. The apparent viscosity and yield stress of common and ultrafine PCO were 34.940, 8.865 Pa·s and 41.211, 7.381 Pa. **Conclusion** Compared with common PCO, the transdermal permeability and fineness of ultrafine PCO were improved, and the apparent viscosity and yield stress decreased, which facilitates of spreadability.

Key words: *Polygoni cuspidati Rhizoma et Radix*; *Polygonum cuspidatum* ointment; ultrafine comminution technology; particle size; transdermal absorption; rheology; polydatin; resveratrol; emodin; *in vitro* skin permeation; apparent viscosity; yield stress

虎杖膏是由虎杖和冰片细粉经麻油、石蜡调制而成的软膏剂，以疮疡初起外治“箍围消散”为用的原则组方，针对红、肿、热、痛、痒诸症，共收清热解毒、消肿定痛之功，主要用于治疗红肿而未溃烂的疮、痈、疔、疖，以及软组织损伤、痛风、静脉炎等，临床应用多年，疗效明显^[1-5]。虎杖膏中虎杖以普通粉入药，粉体粒度较大，可能致有效成分溶出和透皮吸收不充分，药材利用率不高，且膏体粗糙，不易调配涂抹，粗糙感强。中药超微粉保留了中药的性味、全成分、提高植物类药材破壁率，节省药材、方便使用、灵活配方，广泛用于中药超微饮片、制剂原料处理^[6-11]。研究表明，中药单味药和复方外用制剂中应用超微粉碎技术，显示出更优的制剂成型性能、透皮吸收性能及药效^[12-14]。为此本实验考察超微粉和细粉对虎杖膏透皮吸收和流变性的影响，以期为虎杖膏的制剂设计提供依据。

1 仪器与材料

ME204E 电子天平，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；BT125D 电子天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；WK-500A 小型高速粉碎机，青州市富尔康制药机械有限公司；MASTERSIZE 2000 激光粒度仪，英国马尔文仪器有限公司；WZJ-6P1 振动式超微粉碎机，济南倍力粉技术工程有限公司；SXJQ-1 型数显电动搅拌器、HH-S6 二列方孔水浴，郑州长城科工贸有限公司；TK-24BL 型透皮扩散试验仪，上海锴凯科技贸易有限公司；Agilent 1260 高效液相色谱仪，美国安捷伦科技有限公司；艾科 Exceed-Cd-20 实验室超纯水机，成都艾科水处理设备有限公司；Physica MCR101 流变仪，奥地利 Anton Paar 公司。

对照品虎杖苷（批号 MUST-14071606，质量分数 98.60%）、白藜芦醇（批号 MUST-15052611，质量分数 99.95%）、大黄素（批号 MUST-14022715，质量分数 $\geq 98\%$ ），成都曼思特生物科技有限公司；虎杖（批号 140801）购于重庆慧远药业有限公司，冰片（批号 Z51022577）购于四川青神康华制药有

限公司，经遵义医学院生药学教研室杨建文教授鉴定为蓼科蓼属植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根，符合《中国药典》2015 年版规定；麻油（批号 2015111）贵阳市南明区陈章旗调味品厂；石蜡（批号 20140809）南昌白云药业有限公司；磷酸，分析纯，成都市科龙化工试剂厂；甲醇、乙腈，色谱纯，Dikma Technologies Inc.；蒸馏水，自制。

清洁级昆明小鼠，雄性，体质量 18~22 g，购于遵义医学院实验动物中心，动物合格证号 SYXK（黔）2014-003。

2 方法与结果

2.1 虎杖普通粉和超微粉制备

取虎杖饮片 1 kg，采用常规电动粉碎机粉碎，即得虎杖普通粉。取虎杖普通粉 500 g，采用振动式超微粉碎机制备虎杖超微粉^[15]，工艺参数为柱状不锈钢介质，介质填充率约为 70%，振幅 5 mm，粉碎温度 10~16 $^{\circ}\text{C}$ ，粉碎时间 30 min，即得虎杖超微粉。

2.2 虎杖普通粉和超微粉粒径测定

取虎杖普通粉和超微粉适量，采用激光粒度仪测定，水为分散介质，遮光度 10~15，超声分散 2 min，测量时间 10 s，背景时间 12 s，普通测定模式测定，重复测定 3 次，测定结果见表 1，粒度分布图见图 1。统计分析表明，虎杖超微粉和普通粉比较， $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 和径距 $[(d_{0.9}-d_{0.1})/d_{0.5}]$ 均具有非常高的显著性差异。

2.3 虎杖膏和超微虎杖膏的制备^[11]

按处方剂量称取各原辅料，将麻油与石蜡放入容器内，加热使石蜡熔融（60 $^{\circ}\text{C}$ ），停止加热，并不断搅拌，冷却至微温（ $<40\ ^{\circ}\text{C}$ ）时加入虎杖普通粉和超微粉、冰片粉，搅拌至均匀，放冷，分装，即得。

2.4 体外透皮吸收试验

2.4.1 离体皮肤的制备 取昆明小鼠剃去其腹部毛发，颈椎脱臼法处死，迅速剪取腹部皮肤，小心除

表 1 虎杖普通粉和超微粉的粒径和径距 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 1 Particle size and span of common powder and ultrafine powder of *P. cuspidatum* ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

粉体	$d_{0.1}/\mu\text{m}$	$d_{0.5}/\mu\text{m}$	$d_{0.9}/\mu\text{m}$	径距
普通粉	6.900 ± 0.124	37.538 ± 0.995	210.011 ± 3.468	5.412 ± 0.055
超微粉	$6.328 \pm 0.009^{**}$	$19.625 \pm 0.095^{***}$	$63.496 \pm 2.570^{***}$	$2.913 \pm 0.117^{***}$

与虎杖普通粉单因素方差分析: $^{**}P < 0.01$ ($F = 63.2549, P = 0.0014$), $^{***}P < 0.0001$ ($F = 964.2433, 3455.648, 1121.006, P$ 均 < 0.0001)

$^{**}P < 0.01$ ($F = 63.2549, P = 0.0014$), $^{***}P < 0.0001$ ($F = 964.2433, 3455.648, 1121.006, P < 0.0001$) one-way ANOVA vs common powder of *P. cuspidatum*

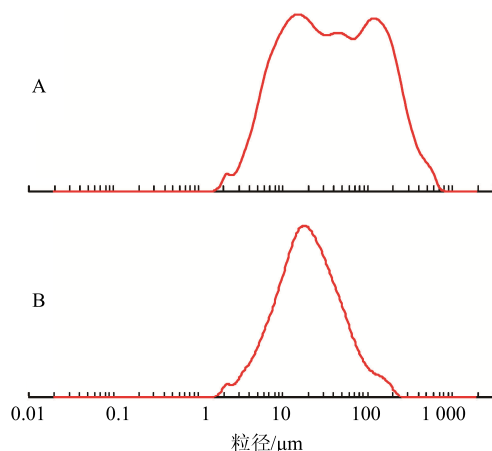


图 1 虎杖普通粉 (A) 和虎杖超微粉 (B) 的粒径分布图
Fig. 1 Particle size distribution of common powder (A) and ultrafine powder (B) of *P. cuspidatum*

净皮下黏膜及脂肪组织,以生理盐水反复冲洗至无浑浊,放入冰箱中 -20°C 保存,备用。

2.4.2 透皮吸收实验方法 实验分为超微虎杖膏组 ($n=12$)、虎杖膏组 ($n=12$) 和空白基质组 ($n=3$)。取低温贮藏的小鼠皮肤,自然解冻,用生理盐水洗净,固定在给药室与接收室之间,在接收室中注入 30%乙醇生理盐水 8 mL 作为接收液,排净气泡,确保接收液与鼠皮接触良好,搅拌速度 200 r/min,水浴温度 (37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,平衡 30 min,倒出接收液;在皮肤表面分别涂抹约 200 mg 虎杖膏、超微虎杖膏,装入 8 mL 新的接收液,分别于 2、4、6、8、10、12、24 h 后吸取接收液 5 mL,同时补加相同体积的接收液。

2.5 接收液中虎杖苷、白藜芦醇、大黄素测定方法

2.5.1 对照品溶液制备 分别精密称取虎杖苷、白藜芦醇、大黄素对照品 15.0、6.5、9.6 mg 于 10 mL 量瓶中,加甲醇使溶解,稀释至刻度,摇匀;精密吸取 5 mL 于 50 mL 量瓶中,加甲醇定容,摇匀,即得分别含虎杖苷 150 $\mu\text{g/mL}$ 、白藜芦醇 65 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素 96 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.5.2 供试品溶液制备 将各实验组取出的接收液

每 3 份合并为 1 份, 60°C 水浴蒸干,用甲醇溶解定容至 2 mL, $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得。

2.5.3 色谱条件 色谱柱为 Xtimate C_{18} 柱 ($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$),流动相乙腈-0.1%磷酸溶液,梯度洗脱,洗脱程序: 0~15 min, 15%~20%乙腈; 15~25 min, 20%~30%乙腈; 25~40 min, 30%~50%乙腈; 40~41 min, 50%~70%乙腈; 41~51 min, 70%~80%乙腈; 51~60 min, 80%乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 286 nm; 柱温 30°C ; 进样量 10 μL [3]。

2.5.4 专属性考察 取混合对照品溶液、24 h 超微虎杖膏和空白基质的供试品溶液,按“2.5.3”项下色谱条件测定,色谱图见图 2。结果表明,在选定色谱条件下虎杖苷、白藜芦醇与大黄素相互分离完全,峰形良好,且空白基质透过液不干扰被测组分的测定,方法专属性良好。

2.5.5 线性范围考察 取“2.5.1”项下混合对照品溶液,分别精密吸取 0.125、0.25、0.5、1、2、4、8

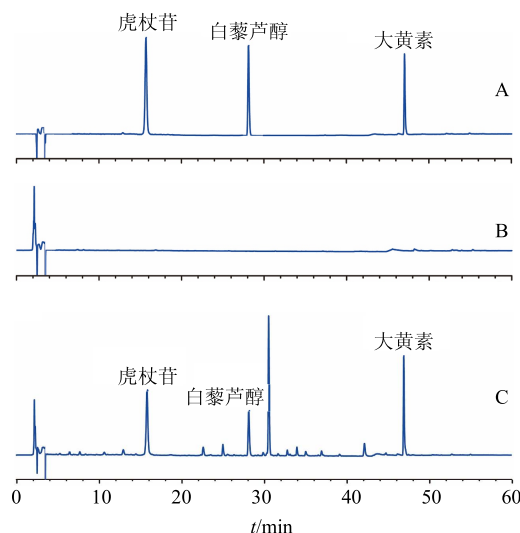


图 2 混合对照品溶液 (A)、空白基质接收液 (B) 和超微虎杖膏接收液 (C) 的 HPLC 图谱
Fig. 2 HPLC of mixed reference substance (A), receiving solution of blank matrix (B), and ultrafine PCO (C)

mL 置于 20 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 按“2.5.3”项下色谱条件测定, 以质量浓度 (C) 为横坐标、峰面积 (A) 为纵坐标绘制标准曲线。结果表明, 虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的标准曲线方程分别为 $A=16.131\ 5\ C+0.933\ 4$, $r=0.999\ 7$; $A=33.485\ 1\ C+3.845\ 1$, $r=0.999\ 9$; $A=21.337\ 5\ C-1.094\ 1$, $r=0.999\ 8$; 虎杖苷、白藜芦醇、大黄素分别在 $0.937\ 5\sim 60$ 、 $0.406\ 25\sim 26$ 、 $0.6\sim 38.4\ \mu\text{g/mL}$ 呈良好线性关系。

2.5.6 精密度考察 取 24 h 超微虎杖膏透过液, 按“2.5.3”项下色谱条件, 连续进样 6 次, 连续 2 d 进样, 计算得虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的日内精密度分别为 2.36%、0.41%、0.56%, 日间精密度分别为 1.75%、0.33%、0.45%, 符合测定要求。

2.5.7 稳定性考察 取 24 h 超微虎杖膏透过液于室温避光保存, 按“2.5.3”项下色谱条件, 分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样测定, 记录峰面积, 计算得虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的 RSD 分别为 1.34%、0.27%、0.36%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.8 重复性试验 按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 按“2.5.3”项下色谱条件, 分进样测定, 记录峰面积, 计算得虎杖苷、白藜芦醇、大黄素含量的 RSD 分别为 2.25%、0.29%、0.41%, 重复性 $\text{RSD}\leq 2.25\%$, 符合测定要求。

2.5.9 加样回收率考察 取“2.5.1”项下混合对照品溶液, 分别用甲醇和 24 h 空白基质透过液稀释成高、中、低质量浓度的供试品溶液, 含虎杖苷、白藜芦醇、大黄素质量浓度分别为 48、20.8、30.72 $\mu\text{g/mL}$, 30、13、19.2 $\mu\text{g/mL}$, 1.875、0.812 5、1.2 $\mu\text{g/mL}$, 按“2.5.3”项下色谱条件进行测定。虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的加样回收率均在 90%~

110%, RSD 均小于 5%, 表明该方法准确度良好。

2.6 接收液定量测定及数据处理

取“2.4.2”项下的接收液, 按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.5.3”项下色谱条件进行测定, 计算接收液中药物的质量浓度, 并计算累积透过量 (Q_n)。

$$Q_n = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$$

A 为有效扩散面积 ($3.46\ \text{cm}^2$), V 为接收液总体积, C_n 为第 n 次取样时接收液中药物的质量浓度, C_i 为第 i 次取样时接收液中药物的质量浓度, V_i 为取样体积

以药物的 Q_n ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 对取样时间 t (h) 作透皮吸收 Q - t 曲线 (图 3), 并对 Q - t 曲线中的直线部分进行线性回归, 得透皮动力学 Q - t 方程, 其斜率即为稳态透皮速率 J_s [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$], 结果见表 2。

采用 JMP 12 对 Q_{24} 和 J_s 进行统计分析, 除虎杖苷的 J_s 外, 所有数据均方差齐性, 分析表明, 虎杖膏和超微虎杖膏比较: 虎杖苷的 Q_{24} 有非常显著性

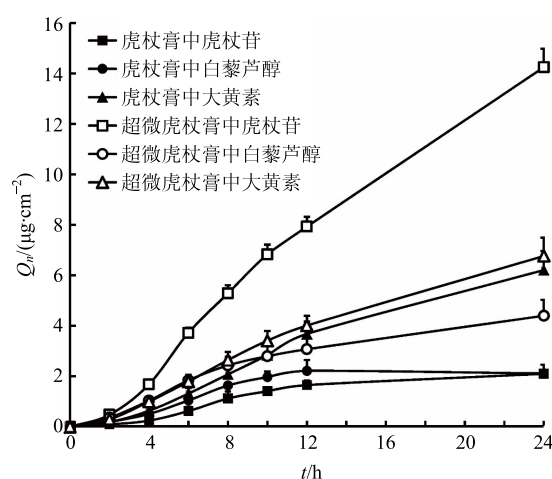


图 3 虎杖膏和超微虎杖膏体外透皮吸收的 Q - t 曲线

Fig. 3 Q - t curves of common and ultrafine PCO

表 2 虎杖膏和超微虎杖膏体外透皮吸收参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

Table 2 *In vitro* permeation kinetic parameters of common and ultrafine PCO ($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

成分	制剂	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$
虎杖苷	虎杖膏	$Q=0.175\ 3\ t-0.354\ 2$	0.987 8	$2.100\ 3\pm 0.154\ 5$	$0.175\ 3\pm 0.022\ 6$
	超微虎杖膏	$Q=0.815\ 9\ t-1.297\ 0$	0.997 7	$14.247\ 9\pm 4.875\ 0^{**}$	$0.815\ 9\pm 0.277\ 1^{\#}$
白藜芦醇	虎杖膏	$Q=0.234\ 0\ t-0.333\ 2$	0.994 7	$2.114\ 5\pm 0.341\ 6$	$0.234\ 0\pm 0.020\ 2$
	超微虎杖膏	$Q=0.313\ 2\ t-0.186\ 5$	0.992 0	$4.399\ 3\pm 0.628\ 7^{***}$	$0.313\ 2\pm 0.043\ 0^*$
大黄素	虎杖膏	$Q=0.337\ 4\ t-0.615\ 1$	0.995 5	$6.210\ 4\pm 0.750\ 0$	$0.337\ 4\pm 0.051\ 6$
	超微虎杖膏	$Q=0.393\ 7\ t-0.534\ 8$	0.999 5	$6.768\ 6\pm 0.728\ 6$	$0.393\ 7\pm 0.042\ 6$

与虎杖膏单因素方差分析: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与虎杖膏 Welch 方差分析: $^{\#}P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ one-way ANOVA vs common PCO; $^{\#}P<0.05$ Welch's ANOVA vs common PCO

差异 ($F=24.811\ 2$, $P=0.002\ 4$), J_s 有显著性差异 ($F=21.238\ 3$, $P=0.018\ 7$); 白藜芦醇的 Q_{24} 有极显著性差异 ($F=40.787\ 6$, $P=0.000\ 7$), J_s 有显著性差异 ($F=11.113\ 5$, $P=0.015\ 7$); 大黄素的 Q_{24} 和 J_s 均无显著性差异。

2.7 流变性测定

取虎杖膏和超微虎杖膏适量, 采用 Physica MCR101 流变仪的 Flow Curve Yield Fluid lin 测试模式测定流变学性质, 测试参数: 剪切速率 $1\sim100\ s^{-1}$, 呈自然对数增加, 测试温度 $25\ ^\circ C$, 转子 PP50-SN10646, 间距 $1\ mm$ ^[16-17]。虎杖膏和超微虎杖膏的流变曲线见图 4, 将流变数据分别以 Bingham、Casson 模型进行拟合, 结果见表 3。结果表明, 虎杖膏和超微虎杖膏均具有剪切变稀的特

性, 且具有屈服值, 属于塑性流体, 符合塑性流变模型; 其中就表观黏度 ($\gamma=1/s$) 和屈服值而言: 虎杖膏>超微虎杖膏, 表明超微虎杖膏更易涂抹, 虽然超微虎杖膏表观黏度较小, 但其粒子相对更小, 沉降速度慢, 没有药物和基质分层现象。

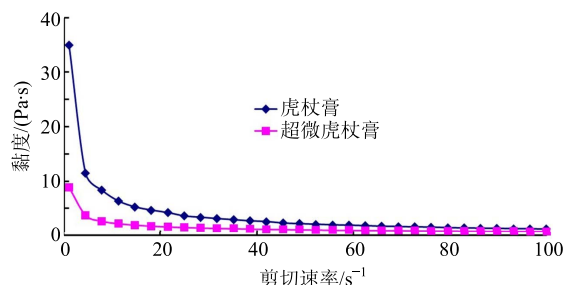


图 4 虎杖膏和超微虎杖膏的流变曲线

Fig. 4 Rheological curves of common and ultrafine PCO

表 3 虎杖膏和超微虎杖膏的流变学模型和表观黏度

Table 3 Apparent viscosity and rheological model of common and ultrafine PCO

制剂	模型	模型方程	r	标准偏差/Pa	屈服应力/Pa	无限剪切黏度/(Pa·s)	表观黏度/(Pa·s)
虎杖膏	Bingham	$Y=52.606\ 0+0.863\ 2\ X$	0.763\ 8	13.467	52.606	0.863	34.940
	Casson	$Y^{1/2}=6.419\ 6+0.513\ 5\ X^{1/2}$	0.896\ 7	9.234	41.211	0.264	
超微虎杖膏	Bingham	$Y=11.947\ 0+0.745\ 4\ X$	0.939\ 9	6.112	11.947	0.745	8.865
	Casson	$Y^{1/2}=2.716\ 8+0.626\ 3\ X^{1/2}$	0.984\ 2	3.170	7.381	0.392	

3 讨论

本实验采用超微粉碎技术制备虎杖超微粉, 将其制成超微虎杖膏, 体外透皮吸收实验表明, 超微粉碎能显著促进超微虎杖膏中虎杖苷和白藜芦醇的累积透过量分别比普通粉虎杖膏提高 6.8、2.1 倍, 透皮速率分别提高 4.7、1.3 倍; 但超微粉并未显著促进大黄素的透皮吸收, 其累积透过量和透皮速率仅比普通粉虎杖膏分别提高 1.1、1.2 倍, 其差异没有显著性。究其原因, 可能与超微粉碎促进有效成分溶出以及有效成分的理化性质不同有关。首先虎杖超微粉碎后, 与普通粉比较粒径小, 药材破壁率更高, 本软膏基质主要为麻油, 可视为脂溶性溶剂, 有利于有效成分在软膏基质中溶出, 从而促进虎杖苷和白藜芦醇的透皮吸收。

就水溶性而言虎杖苷>白藜芦醇>>大黄素, 而油水分分配系数白藜芦醇>>大黄素≈虎杖苷 ($\lg P$ 分别为 2.69、0.98、0.99)^[18]; 由于虎杖苷的脂溶性和水溶性均较大, 亲脂性的角质层和亲水性的活性表皮层对其透皮吸收的屏障效应不明显, 当溶出量增加, 其透过量也显著增加; 由于白藜芦醇的强亲脂性, 易于渗透进入角质层, 但受亲水性活性表

皮层的屏障效应较虎杖苷更明显, 当溶出量增加, 其透过量提高倍数低于虎杖苷; 三者中相对而言, 大黄素的脂溶性和水溶性均很差, 难以透过完整皮肤的亲脂性和亲水性屏障, 故透过量仅微弱增加。中药成分种类和物性复杂多样, 中药超微粉碎后, 对不同成分透皮吸收的影响规律可能不一致, 实验中仅检测了虎杖苷、白藜芦醇和大黄素 3 个成分, 曾尝试检测大黄素甲醚, 但其量和透过量甚微, 无法定量测定, 有待进一步考察超微粉碎对虎杖的整体成分的透皮影响规律^[19]。

虎杖膏属含中药粉末的半固体分散体系, 其膏体的流变性直接决定了制剂的外观性状、涂展性和稳定性, 控制流变性是其制剂设计、制备和质控的有效方法^[20]。流变曲线测试表明, 普通粉虎杖膏和超微虎杖膏均属典型塑性流体, 虎杖普通粉粒度较大, 且粒度分布不均匀, 粉体粒子间空间位阻效应较明显, 粒子间隙束缚较多的液体和镶嵌小粒子, 相互作用较强, 且束缚在堆砌粒子间的液体较多, 宏观呈现更强的内部结构^[21-22], 因此普通粉虎杖膏的表观黏度和屈服应力均较超微虎杖膏更高; 虎杖超微粉粒度更小, 且分布更均匀, 呈现出更细腻的

膏体, 更小的表观黏度和屈服应力, 在相同剪切力作用下, 超微粉粒子和粒子聚体体间释放的液体量比普通粉体粒子间释放得多, 从而黏度下降明显, 故更易于涂布, 且涂抹时的砂粒感明显减少; 另外, 由于虎杖超微粉粒径减小之后粒子沉降速度变慢, 使药物与基质更不易分离, 有利于制剂的稳定^[23]。

参考文献

- [1] 黄怡, 王为, 匡菊香, 等. 虎杖膏的制备及临床疗效观察 [J]. 贵阳医学院学报, 2005, 30(2): 178-179.
- [2] 周矜宏, 谭先群, 代群燕, 等. 虎杖膏外敷用于 I 期压疮的效果观察 [J]. 吉林医学, 2012, 33(28): 6121-6122.
- [3] 赵萍, 王森, 欧水平, 等. HPLC 法同时测定虎杖膏中 4 种成分的含量 [J]. 中国药房, 2017, 28(3): 405-407.
- [4] 宋凌霞, 张咏梅, 王玲, 等. 虎杖膏外敷预防甘露醇所致兔耳浅静脉损伤的实验研究 [J]. 护理实践与研究, 2014, 11(5): 6-7.
- [5] 时圣明, 潘明佳, 王文倩, 等. 虎杖的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 317-321.
- [6] 梁兆昌, 褚洪标, 肖琳, 等. 杜仲超微粉体理化特性及体外溶出性能研究 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1609-1614.
- [7] 彭艳红, 李嫦玲, 刘新义. 均匀设计法优选连翘超微粉碎工艺的研究 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 45-47.
- [8] Luo D, Qu C, Zhang Z, *et al.* Granularity and laxative effect of ultrafine powder of *Dendrobium officinale* [J]. *J Med Food*, 2017, 20(2): 180-188.
- [9] 王宇红, 莫韦皓, 邓东方, 等. 不同粒径马钱子粉对类风湿性关节炎模型大鼠的影响及安全性比较研究 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 743-747.
- [10] Chen S, Xu H Q, Zhang J, *et al.* A systematic study of the dissolution and relative bioavailability of four ginsenosides in the form of ultrafine granular powder, common powder and traditional pieces of *Panax quinquefolius* L. *in vitro*, and in beagles [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185(5): 9-16.
- [11] 罗刚, 陈立庭, 周晶. 超微粉碎技术在中药研究中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 108-112.
- [12] 胡琴, 孙娥, 张振海, 等. 不同粒径血竭粉体对 ZJHX 橡胶膏透皮吸收和黏附性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3549-3553.
- [13] 李跃辉, 杨瑛, 杨永华, 等. 超微粉碎工艺对肿痛消巴布剂中蒲黄透皮吸收的影响研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1483-1485.
- [14] 刘颖, 潘德高, 廖志航, 等. 七白散、七白微粉经皮给药的药效学对比研究 [J]. 四川中医, 2006, 24(12): 13-15.
- [15] 易延達, 蔡光先, 杨永华, 等. 天麻超微粉碎工艺考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 42-44.
- [16] 王森, 欧水平, 袁涛. 复方独一味凝胶贴膏的处方优化和制备工艺研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(8): 1319-1324.
- [17] 刘宇灵, 张晓莉, 王艳萍, 等. 丹葛眼用即型凝胶及其普通凝胶的流变学特性评价 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1388-1392.
- [18] 严建业, 王元清, 黄丹, 等. HPLC-DAD 测定虎杖苷、白藜芦醇、大黄素的平衡溶解度及表观油水分配系数 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2628-2632.
- [19] 陆兆光, 闫明, 杨晶, 等. 基于主成分分析的金黄凝胶体外透皮吸收研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2635-2640.
- [20] Aho J, Hvidt S, Baldursdottir S. Rheology in pharmaceutical sciences [A] // Müllertz A, Perrie Y, Rades T. *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences* [C]. New York: Springer, 2016.
- [21] 杨宗志. 粉体粒度对涂料性能的影响 [J]. 现代涂料与涂装, 2002, 8(6): 27-32.
- [22] 骆伟岚, 黄淑芳, 朱世根. 粉料粒度分布对黄壤土基铸造涂料性能的影响 [J]. 铸造, 2011, 60(6): 546-548.
- [23] Aguzzi C, Sánchez-Espejo R, Cerezo P, *et al.* Networking and rheology of concentrated clay suspensions “matured” in mineral medicinal water [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(2): 473-479.