

生姜凝胶贴剂的制备及其体外透皮吸收的研究*

★ 苏小妹¹ 王芳² 汪国华² 陈雨娇³ (1. 江西省南昌市第一医院 南昌 330006; 2 江西中医学院 南昌 330006; 3 江西南昌市中西医结合医院 南昌 330006)

摘要:目的:制备生姜凝胶贴剂,研究不同促渗剂对生姜凝胶贴剂体外透皮性能的影响。方法:以卡波姆 U10 为基质主要成分制备生姜凝胶贴剂,用离体大鼠皮肤为透皮屏障,采用改进的 Franz 扩散池,通过体外渗透性实验对含有不同处方的生姜凝胶贴剂进行了透皮性能的研究。结果:生姜凝胶贴剂制备工艺简单,各类促渗剂对 6-姜酚的经皮渗透有不同程度的促进作用,其中含 4% 氮酮的生姜凝胶贴剂具有良好的透皮性能。结论:生姜凝胶透皮贴剂具有临床应用价值,值得在临床上试验推广。

关键词:生姜;促进渗透剂;凝胶贴剂

中图分类号:R 283.6 **文献标识码:**A

生姜系姜科植物姜(*Ziniber officinale* Rose)的新鲜根茎,是我国传统的药食兼用植物,为历代“医家止呕圣药”,《千金要方》载:“凡吐者多食生姜,此是呕家圣药。”民间亦有单用生姜片穴位贴敷发挥抗运动病作用的记载。现代研究表明^[2],生姜中的有效成分姜辣素能有效防止晕车、妊娠及化疗等原因引起的恶心、呕吐,其止吐的作用机制主要与调整胃肠机能,抑制胃运动因素有关。近年来,虽对生姜止吐作用的相关物质基础及药效作用机制的研究已取得不少成就,但在制剂研制方面,尚存在很大差距,临床应用仍以服用原药材及将生姜片贴内关穴和神阙穴为主,存在剂型落后、使用不便等缺点。为拓展生姜的药用价值,提高疗效及患者顺应性,开发现代化中药制剂,笔者以卡波姆为主要组分,配以增稠剂(聚丙烯酸钠)、交联剂(三氯化铝)等,研制了生姜凝胶贴剂并对其体外透皮吸收进行了研究,为开发中药新剂型提供依据。现报道如下:

1 仪器与试剂

1.1 仪器 1200 型高效液相色谱仪(Agilent 公司);TK-12B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);AE240 电子天平(METTIER 公司);贴剂黏附力测定仪(自制)等。

1.2 试剂与药材 生姜(购于南昌湾里区市场)经江西中医学院中药鉴定组曹岚老师鉴定为姜科植物姜(*Ziniber officinale* Rose)的新鲜根茎,6-姜酚对照品(6-gingerol,上海同田生物技术有限公司,批号:

241-200706);丙二醇(汕头市光华化学制品厂)

卡波姆 U10(Carbopol Uhrez 10,美国诺誉化工公司),聚丙烯酸 7S(PAS 7,美国诺誉化工公司),甘油(丙三醇,天津市标准科技有限公司),氮酮(Azone,天津市科密欧化学试剂有限公司),三氯化铝(Aluminium trichloride,河北益达化工有限公司),柠檬酸(citric acid,苏州虹阳化工有限公司),无纺布(南昌卫生材料厂),背衬(南昌卫生材料厂)乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯

雄性 SD 大鼠,体重(200±20)g,江西中医学院动物实验室,合格证号:SCXK(赣):2005-0001, JZDW NO:2007-236。

2 方法

2.1 贴剂制备工艺 将处方量的卡波姆撒在适量去离子水中,待聚合物润湿后将分散液以 300 r/min 搅拌 30 min 作为 A 相,将聚丙烯酸钠粉末加入甘油,低速搅拌 6 min,混合均匀后作为 B 相,三氯化铝粉末与柠檬酸溶于适量去离子水中低速搅拌均匀后作为 C 相。充分搅拌下将 C 相加入 B 相,然后在 250 r/min 搅拌下将 A 相加入到 B、C 相的混合物中混匀,最后加入药物流浸膏混合均匀。将此混合物超声脱气 15 min,于 40℃ 迅速均匀涂布于无纺布上,控制涂布厚度为(1.5±0.1)mm。室温放置,覆背衬,冲切成面积为 70 cm² 的方形贴剂,用纸铝塑袋塑封保存。

2.2 离体经皮渗透试验方法的建立

* 南昌市科技局重点攻关及产业化科技项目[课题编号:洪科发计字(2006)82 号]

2.2.1 液相色谱条件 色谱柱:依利特 C18(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(38:62);流速 1.0 ml/min;检测波长:280 nm;柱温:30 ℃。

2.2.2 线性关系考察 精密吸取 6-姜酚对照品溶液(110 μg/ml)1、2、4、6、8、10 μl 进样,测定峰面积。以峰面积(X)为横坐标,进样量(Y,μg)为纵坐标,得线性回归方程: $Y = 0.0001X + 0.0605$ ($r = 0.9999$) 6-姜酚在 1.39~13.9 μg/ml 与峰面积具有良好的线性关系。

2.2.3 离体皮肤的制备 将 SD 大鼠腹部长毛剪去,刮除绒毛后,剥离皮下组织和脂肪,0.1%的新洁尔灭浸泡 0.5 小时,用生理盐水洗净,置冰箱内 4 ℃ 冷藏备用。

2.2.4 透皮吸收实验方法 取出备用大鼠皮,将皮肤固定于 Franz 扩散池上部,取生姜凝胶贴剂,揭去防粘保护层,贴于皮肤的角质层面,以 100 mL 去离子脱气水为扩散介质,温度为(37±0.5) ℃ 水浴保温,磁力搅拌速度为 100 r/min,分别于 1、2、4、6、8、12、16 小时取样 2 mL,立即补加等量的新鲜扩散介质。接收液以 0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,收集续滤液 1 mL,样品用 HPLC 法测定扩散液中 6-姜酚的含量,再按下列公式计算单位面积(cm²)累积渗透量:

$$Q = [C_n \times V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V] / S$$

式中,Q 为药物累积经皮渗透量(μg/cm²),S 为有效皮肤渗透面积(cm²),V 为接收室中接收液体积,C_i 为第 i(i≤n-1)个取样点测得的药物浓度(μg/ml),C_n:第 n 个取样点测得的药物浓度(μg/ml)。

对药物渗透曲线(药物累积经皮渗透量-时间曲线)的稳态部分做切线,切线的斜率即为药物经皮渗透速率。

3 结果

3.1 考察透皮接收液对药物测定的干扰 将不含药物的空白贴剂安装在 Franz 扩散池上,操作同“2.2.4”,空白贴剂和生姜凝胶贴剂的透皮接收液的 HPLC 图。结果表明,在供试品色谱图中,在与 6-姜酚对照品溶液色谱图相应保留时间(约 19.2 分钟)处有相应的 6-姜酚峰出现,6-姜酚峰与皮肤渗出物峰、溶剂峰等杂质峰分离良好,处方成分对含量测定无干扰。

3.2 不同促渗剂对生姜凝胶贴剂经皮渗透的影响 在贴剂的基本处方固定后,为考察促渗剂对 6-姜酚在皮肤角质层的积累是否有促进作用,分别在贴

剂中加入常用的单一及复合促渗剂 4% 冰片(质量百分含量,下同)、4% 氮酮、4% 薄荷脑、2% 丙二醇+2% 氮酮促渗剂,按制备工艺制成贴剂后,以不含促渗剂的生姜凝胶贴剂为对照,按“2.2.4”项下方法进行离体经皮渗透试验。

由药物渗透曲线计算可知,不同促渗剂作用下 6-姜酚的经皮渗透速率分别为 4% 氮酮(37.2 μg×cm⁻²×h⁻¹)>2% 丙二醇+2% 氮酮(34.26 μg×cm⁻²×h⁻¹)>4% 薄荷脑(28.76 μg×cm⁻²×h⁻¹)>4% 冰片(25.15 μg×cm⁻²×h⁻¹)>对照(21.32 μg×cm⁻²×h⁻¹)。结果表明:各类促渗剂对 6-姜酚的经皮渗透有不同程度的促进作用,其中氮酮的促渗作用最为显著。

3.3 氮酮不同量的优选 根据上述实验结果,选择氮酮为生姜凝胶贴剂的促渗剂,由于氮酮用量影响药物的透皮吸收。本实验以不含促渗剂的贴剂为对照,考察了氮酮的用量对 6-姜酚透皮吸收的影响。

由药物渗透曲线计算可知,不同促渗剂作用下 6-姜酚的经皮渗透速率分别为 6% 氮酮(36.78 μg×cm⁻²×h⁻¹)>4% 氮酮(35.51 μg×cm⁻²×h⁻¹)>2% 氮酮(27.92 μg×cm⁻²×h⁻¹)>1% 氮酮(24.73 μg×cm⁻²×h⁻¹)>对照(21.32 μg×cm⁻²×h⁻¹)。结果表明:随着凝胶贴剂中氮酮含量的增加,6-姜酚的经皮渗透速率也随之增加,但氮酮含量在 4%~6% 范围内药物的渗透速率相近,考虑到长期应用氮酮的毒副作用,故将生姜凝胶贴剂中促渗剂氮酮的用量定为 4%。

3.4 验证试验及重复性考察 按优化复合透皮吸收促进剂制备 3 批贴剂(批号为:20080729、20080801、20080807)进行验证试验和重复性考察,所用皮肤均取自同一只大鼠背部。批间药物体外释放度和透皮扩散相应时间点数据依次进行方差齐性检验,批间各指标两次比较用 Dunnett 检验。结果表明,3 批透皮贴剂均具较佳的外观和物理特性,批间药物经皮渗透性差异均无显著性($P > 0.05$)。

4 讨论

生姜凝胶贴剂有抗运动病的作用,相对其它抗运动病的作用药物相比,不会引起口干、昏睡、血压降低等副作用,且生姜凝胶贴剂抗运动病药效发挥更加持久是一种新型运动病预防药物,值得在临床上试验推广。

一个好的贴布需要满足两种自相矛盾的需求:对药用部位具有良好的生物黏附性,而在除去时,在应用部位没有药物残留。目前在以传统膏药和橡皮膏为主的中药外用剂型使用中存在各种问题,如:膏

高效液相测定橘红枇杷片中陈皮的橙皮苷的含量

★ 黄咏梅¹ 李红¹ 邓子杰² (1. 广州市白云区人民医院 广州 510500; 2. 广州固志医药科技有限公司 广州 510600)

关键词: 橘红枇杷片; HPLC; 陈皮; 橙皮苷

中图分类号: R 284.1 文献标识码: B

橘红枇杷片处方是由化橘红、陈皮、枇杷叶、桔梗、紫苏子、甘草六味药组成的复方制剂, 化橘红和陈皮在方中的君药, 陈皮在方中的投料量较大, 而陈皮又是理气健脾、燥湿化痰的主药, 为保证药品质量故选用该药材中特有成分橙皮苷作为其定量指标进行研究, 方法学研究如下。

1 仪器与试剂

仪器: Dionex 高效液相色谱仪, P680 HPLC Pump, ASI-100 Automated Sample Injector, UVD170 检测器, Chromeleon-HPLC management software; 色谱柱: Betasil(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 大连依利特分析仪器有限公司;

试剂: 橘红枇杷片: 广东怡康制药有限公司, 批号: 050701、050702、050703。橙皮苷对照品: 中国药品生物制品检定所, 供含量测定用, 批号: 110721-

200211。甲醇: 色谱纯, 德国 Merck corporation; 水: 重蒸水; 其他试剂: 均为分析纯。

2 含量测定

2.1 色谱条件 检测波长及流动相的确定, 参考中国药典一部陈皮项下的检测波长及流动相, 选择对橙皮苷进行含量测定的检测波长为 283 nm; 流动相为甲醇-醋酸-水(35:4:61), 样品峰形对称, 理论塔板数按峰计算不低于 2000。

2.2 对照品溶液制备 精密称取橙皮苷对照品适量, 加甲醇制成每 1 ml 含 40 μg 的溶液, 即得。

2.3 供试品溶液制备 取本品 10 片, 研细, 取约 1 g, 精密称定, 精密加入甲醇 25 ml, 称定重量, 加热回流 1 小时, 放冷, 用甲醇补足减失的重量, 滤过, 取续滤液, 用微孔滤膜(0.45 μm)滤过, 即得。

2.4 测定法 分别精密吸取上述供试品溶液与

药基质中含铅量过高, 长期使用有造成铅中毒的危险; 橡皮膏基质吸水性和水气透过性差, 长期使用会造成皮肤泛白、过敏及因黏结强度过大易造成剥离疼痛; 反复揭贴性差及载药量偏低等缺点。本实验制备的凝胶贴剂采用具有良好生物相容性的卡波姆 U10 为主要组分, 配以增稠剂(聚丙烯酸钠)、交联剂(三氯化铝)等, 具有优良的黏结性能, 作为贴剂基质材料还可以避免污染、剥离残留等现象, 该凝胶贴剂作为新型外用制剂具有良好的应用前景。

外用制剂中, 常用的渗透促进剂有薄荷脑、冰片、丙二醇、氮酮和萜类物质等。氮酮以使用浓度低、促透效果好、无毒无刺激性等而广泛应用。氮酮对疏水性成分和亲水性成分均有较好促渗作用, 适于有效成分较多而复杂的中药制剂。本实验显示, 氮酮能明显促进 6-姜酚的透皮吸收, 但氮酮含量为

6% 时, 促渗作用与 4% 时接近, 说明氮酮对本样品的促渗作用与其浓度有一定关系, 但不完全呈剂量依赖性。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005, 66, 12, 279, 542.
- [2] 黄雪松, 宴日安. 姜酚的生物活性述评[J]. 暨南大学学报, 2005, 26(3): 434-438.
- [3] Hock S, William R. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pharmaceutical Science & Technology Today, 1999, 2(2): 60-69.
- [4] 张梅, 宋芹. 三七水凝胶透皮贴剂的初步研究[J]. 成都中医药大学学报, 2005, 28(3): 60-61.
- [5] 胥云, 庄桂霞. 中药现代经皮给药制剂的临床应用与发展前景[J]. 中医外治杂志, 2005, 14(2): 6-7.

(收稿日期: 2008-09-17 责任编辑: 蒋力生)