

凝胶材料配比对丁香罗勒油透皮凝胶体外透皮性能的影响

丁乐¹, 董健², 杨人泽^{2*}

(1. 赣州市妇幼保健院, 江西 赣州 341000; 2. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的:探索凝胶材料配比对丁香罗勒油透皮凝胶体外透皮性能的影响。方法:以 CMC-Na 和 PVA 为辅料,制备丁香罗勒油透皮剂。采用改良 Franz 扩散池,以鼠背皮肤为屏障进行经皮渗透试验,以丁香酚含量为指标,通过气相色谱法检测丁香罗勒油的经皮渗透量。结果:CMC-Na 和 PVA 总量对丁香罗勒油透皮能力有较大影响,以 25% 为最佳;CMC-Na 和 PVA 的比例对丁香罗勒油透皮能力无影响,最佳比例 4:2。结论:丁香罗勒油透皮凝胶可极大地提高丁香罗勒油的药效。

[关键词] 丁香罗勒油;透皮凝胶;羧甲基纤维素钠;聚乙烯醇

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0063-03

Effect of Gel Material Ratio on *in vitro* Percutaneous Absorption of Basil Oil Transdermal Gel

DING Le¹, DENG Jian², YANG Ren-ze^{2*}

(1. Ganzhou Maternity and Child Health Hospital, Ganzhou 341000, China;
2. First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] Objective: To investigate effect of gel material ratio on *in vitro* percutaneous absorption of basil oil transdermal gel. Method: With CMC-Na and PVA as accessories to prepared basil oil transdermal gel. Modified Franz diffusion cell was used, percutaneous penetration test was isolated with mouse dorsal skin as barrier, with the content eugenol as index, percutaneous permeation quantity of basil oil was detected by gas chromatography. Result: Ratio of polyvinyl alcohol and sodium carboxymethyl cellulose showed no significant effect on transdermal ability of basil oil, test determined 2:4 was the best ratio; But their concentration in gel matrix had a certain influence on transdermal ability of basil oil, the content of them with 25% was optimal. Conclusion: These results suggested that basil oil transdermal gel could greatly improve efficacy of basil oil.

[Key words] basil oil; transdermal gel; sodium carboxymethyl cellulose; polyvinyl alcohol

丁香罗勒油为唇形科植物丁香罗勒 *Ocimum gratissimum* L. 的全草经水蒸气蒸馏得到的淡黄色挥发油,有类似丁香的香气,味辛辣,是香料和日化化妆品工业的重要原料^[1]。其主要成分为丁香酚, 害含芳樟醇、罗勒烯等,具有抑制细菌生长、促进破损皮肤自然愈合、镇静安神等药理作用,临床用于治疗各种皮肤瘙痒^[2-5]。

透皮给药系统或经皮吸收制剂(TDDS)是指在皮肤表面给药,药物以恒定速度(或接近恒定速度)通过皮肤各层,进入体循环,产生全身或局部治疗作用的新制剂^[6]。其具有避免肝脏首过效应、维持稳定持久的血药浓度、降低药物毒副作用等优点^[6-9]。为进一步提高丁香罗勒油的抗菌止痒功效,本文拟将其制成丁香罗勒油透皮凝胶,以丁香酚为指标,考察凝胶材料用量比对其体外透皮性能的影响。

1 材料

Shimazu GS-2010 型高效气相色谱仪(日本岛津公司),07HWS-1 型数显恒温磁力搅拌器(杭州电机仪器仪表公司),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,黏度 300~800 mPa·s,天津市恒兴化学试剂制造有限公

[收稿日期] 20120917(012)
[第一作者] 丁乐,学士,主管药师,Tel:15970819966, E-mail: dlegzyy@sina.com
[通讯作者] * 杨人泽,学士,副主任药师,Tel:13979738268, E-mail: yrz626@163.com

司),聚乙烯醇(PVA,大连海鑫化工),桉油(上海香料研究所),聚乙二醇(PVA AH-26,国药集团化学试剂有限公司),甘油(江苏华神药业有限公司),氮酮(天津科捷制药有限公司),月桂醇(天津科密欧化学试剂有限公司),1,2-丙二醇(上海三鹰化学试剂有限公司),油酸(上海远航试剂厂),丁香罗勒油(冠峰化工有限公司),丁香酚对照品(中国药品生物制品检定所,批号 725-200209)。

BALB/c 小鼠,体重 20 ~ 30 g,由南昌大学医学院动物科学部提供,动物合格证号赣实动管第 96021 号。

2 方法与结果

2.1 丁香罗勒油透皮制剂的制备 称取处方量 PVA 均匀撒于处方量水中,加热至 60 ℃,使 PVA 充分溶胀。均匀撒入处方量 CMC-Na,使其充分溶胀,混合搅拌均匀,制得骨架材料混合物,加入处方量甘油和促渗剂。搅拌均匀,加入丁香罗勒油。研匀,得载药凝胶基质。

2.2 丁香酚的测定

2.2.1 气相色谱条件 以 100% 二甲基聚硅氧烷(SE-30)为固定相,涂布质量分数 10%,不锈钢柱(4 mm × 2 m, 0.25 μm),载体高纯氮(体积分数 > 99.999%),检测器 FID,柱温 110 ℃,检测器温度 200 ℃,载气氮气,流速 50 mL·min⁻¹,压力 50 kPa。

2.2.2 线性关系 精密称取丁香酚对照品 0.5 g,置 25 mL 量瓶中,加无水乙醇至刻度,配成 20 g·L⁻¹ 的对照品储备液。精密量取储备液 1 mL,加无水乙醇稀释成 1,2,4,8,12,16,20 g·L⁻¹ 的系列对照品溶液,进样量 1 μL。以质量浓度为横座标,峰面积为纵座标,得回归方程 $Y = 28\ 100X - 9\ 560$ ($r = 0.999\ 6$),丁香酚在 1 ~ 20 g·L⁻¹ 呈良好线性关系。

2.3 体外透皮试验 取小鼠,用 8% Na₂S 溶液去毛。断颈处死,取背部皮肤,刮去皮下脂肪组织和黏连物,用水和生理盐水冲洗干净,冷冻保存。将制备好的丁香罗勒油透皮制剂贴于体外鼠皮上,鼠皮角质层向上,夹于扩散池中,使鼠皮下层紧密接触并排除气泡。使用自制 Franz 扩散池,扩散池中以 PEG-400-生理盐水-乙醇 2:1:7 混合液为扩散介质。在接收室内加满扩散介质,水浴保温 37 ℃,内置搅拌子以 100 r·min⁻¹ 速度搅拌,分别于 1,2,3,4,12,18,24 h 抽取接收室内 0.5 mL 接收液,并迅速补充等体积生理盐水。测定丁香酚含量,按下列公式计算单位面积药物累积渗透量,采用 SPSS 13.0 软件进行统计处理。

$$Q = [C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V] / s$$

上式中 C_n 为第 n 个取样点质量浓度; V_0 为扩散池体积; C_i 为第 i 个个取样点质量浓度; V 为取样体积; s 为扩散面积。将 Q 对 t 作图得药物渗透曲线,对药物渗透曲线的稳态部分做切线,切线的斜率即为药物的经皮渗透速率。

2.4 透皮接收液的筛选 以生理盐水为接收液时,接收液中基本检测不到丁香酚,可能是因为丁香酚不溶于水而溶于乙醇。在接收液中加入乙醇,使生理盐水-乙醇 1:1,可促进丁香酚在接收液中溶解,但透过量仍较低。在接收液中加入 PEG-400,使 PEG-400-生理盐水-乙醇 2:1:7,丁香酚的透过量显著提高。这可能是由于漏槽条件的形成,使丁香酚在接受液中溶解性进一步提高。故确定采用 PEG-400-生理盐水-乙醇的混合液作为接收液。

2.5 透皮凝胶材料的不同比例考察 在制备透皮凝胶时,调整 PVA 和 CMC-Na 的用量比(1:5,2:4,3:3,4:2,5:1),控制丁香罗勒油质量分数为 10%,按以上方法制备丁香罗勒油透皮凝胶,考察其体外透皮效果,计算其 24 h 透皮速率分别为 0.083,0.095,0.099,0.091,0.086 mg·cm⁻²·h⁻¹。说明 PVA 和 CMC-Na 的用量比对丁香罗勒油透皮制剂的透皮性能无显著影响。当 PVA-CMC-Na 3:3 时,透皮速率最高,但此时制备的透皮凝胶需要较长时间搅拌,且搅拌过程中出现气泡;当 PVA-CMC-Na 为 2:4 时,制备的透皮凝胶表面光亮,搅拌时间较短,不含有气泡。综合考虑选用 PVA-CMC-Na 为 2:4。

2.6 透皮凝胶材料总量对透皮性能的影响 PVA 和 CMC-Na 作为透皮凝胶中的骨架材料,考察其总量对丁香罗勒油透皮性能的影响。结果见图 1。

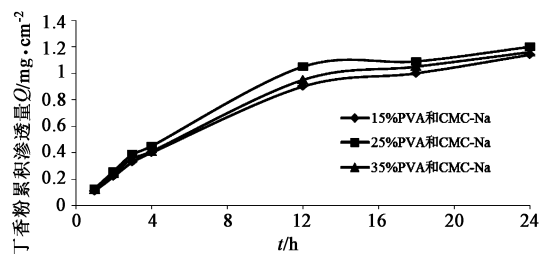


图 1 PVA 和 CMC-Na 总量对丁香罗勒油透皮凝胶的体外透皮性能的影响

由图 1 可知,随凝胶基质材料 PVA 和 CMC-Na 在丁香罗勒油透皮凝胶中总量的增加,丁香酚的透皮量和透皮速率均有所增大;当 PVA 和 CMC-Na 的

白花蛇舌草中总三萜酸的提取纯化工艺优选

蒙瑞波¹, 汤庆发¹, 曾永长², 郭阳¹, 傅钧庭¹, 范昊宁¹, 罗佳波^{1*}

(1. 南方医科大学中药新药实验室广东省中药制剂重点实验室, 广州 510515;
2. 扬子江药业集团广州海瑞药业, 广州 510633)

〔摘要〕 目的: 优选白花蛇舌草中总三萜酸的提取纯化工艺。方法: 以总三萜酸提取率为指标, 选取乙醇用量、乙醇体积分数及回流时间为考察因素, 采用正交试验优选白花蛇舌草中总三萜酸的提取工艺; 通过静态吸附和解吸试验筛选树脂型号, 采用单因素试验考察总三萜酸的大孔树脂纯化工艺。结果: 最佳提取工艺为加 10 倍量 70% 乙醇回流提取 1.5 h。采用 AB-8 型大孔树脂, 其纯化工艺为上样流速 2 BV·h⁻¹, 上样液 pH 5, 上样液质量浓度 0.25 g·L⁻¹, 洗脱剂 pH 7, 洗脱乙醇体积分数 80%, 洗脱速度 2 BV·h⁻¹。结论: 优选的工艺操作简单、稳定可行、重复性好, 可推广于工业化生产应用。

〔中图分类号〕 R283.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)24-0065-04

Optimization of Extraction and Purification Technology for Total
Triterpene Acid from *Hedyotis diffusa*

MENG Rui-bo¹, TANG Qing-fa¹, ZENG Yong-chang², GUO Yang¹,
FU Jun-ting¹, FAN Hao-ning¹, LUO Jia-bo^{1*}

〔收稿日期〕 20120810(008)
〔第一作者〕 蒙瑞波, 中药师, 在读硕士, 从事中药新制剂开发研究, Tel: 15521285030, E-mail: mengruiibo2005@126.com
〔通讯作者〕 * 罗佳波, 教授, 博士生导师, 从事中药复方与新制剂开发研究, Tel: 020-61648266, E-mail: ljb@fimm.com

总量为 25% 时, 其透皮性能最佳。进一步增加 PVA 和 CMC-Na 的总量, 透皮性能反而有所降低。

3 讨论

凝胶剂的优良特性与所选用的凝胶材料有关。合适的凝胶材料首先要保证透皮系统与皮肤充分、紧密的接触, 使药物顺利扩散, 迅速透过皮肤, 同时要作为药物的贮存或载体材料^[9]。因此选择合适的凝胶材料是丁香罗勒油透皮凝胶制备的关键问题之一。本文选择 PVA 和 CMC-Na 为凝胶材料, 两者用量比为 1:5~5:1。经试验确定用量比为 2:4 时, 制得的丁香罗勒油透皮凝胶具有较高的透皮速率。选择 PVA 和 CMC-Na 作为凝胶材料可防止丁香罗勒油的挥发, 增大丁香罗勒油的载药量, 从而使丁香罗勒油的透皮量达到最大。

〔参考文献〕

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 365.
[2] Pessoa L M, Morais S M, Bevilacqua C M L, et al. Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum*

gratissimum Linn. and eugenol against *Haemonch useoniortus*[J]. Vet Parasitol, 2002, 109(1/2): 59.
[3] 周建新, 许华, 金浩. 丁香油抑菌效果和抑菌成分的研究[J]. 食品工业, 2003, 3(3): 24.
[4] Rempelberg C J M, Vogels J E, de-Vogel N, et al. Effect of short term dietary administration of eugenol in human [J]. Hum Exp Toxicol, 1996, 15(2): 129.
[5] 李鸣宇, 朱彩莲, 刘正. 天然植物提取液对变链菌胞外多糖的抑制[J]. 现代口腔医学杂志, 2004, 18(6): 481.
[6] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 78.
[7] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 545.
[8] 董平, 孟现民, 沙先谊, 等. 两种吡罗昔康凝胶体外经皮行为的比较[J]. 上海医药, 2010, 31(8): 377.
[9] 邢建国, 王新春, 赵媛, 等. 复方卡力孜然凝胶剂主要活性成分体外经皮渗透[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 19.

〔责任编辑 全燕〕