

不同基质制备复方南星止痛贴膏剂的过程中指标成分损失对比

黎迎¹, 杜守颖^{1*}, 刑煜舒¹, 尚可心¹, 萧伟^{2,3}

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001;
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室(筹), 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的: 建立不同基质制备复方南星止痛膏中丁香酚、欧前胡素的含量测定方法, 比较制备过程中丁香酚、欧前胡素损失。方法: C_{18} 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μ m), 以甲醇-1% 乙酸水溶液进行梯度洗脱(0 ~ 30 min, 46% A; 30 ~ 32 min, 46% ~ 61% A; 32 ~ 34 min, 61% A; 34 ~ 42 min, 61% ~ 47% A; 42 ~ 60 min, 47% A), 检测波长 280, 300 nm, 柱温 30 $^{\circ}$ C。以丁香酚、欧前胡素的损失率为指标, 比较不同基质制备的 3 种贴膏剂的优劣。结果: 丁香酚和欧前胡素进样量分别在 0.018 31 ~ 3.662 7, 0.013 22 ~ 0.528 6 μ g 与峰面积线性关系良好($r=0.999 9$)。3 种贴膏剂制备过程中欧前胡素损失均较小, 丁香酚损失均较大, 其中凝胶膏剂制备过程中丁香酚损失最少。结论: 建立的含量测定方法准确、稳定、分离效果好, 可用于测定 3 种复方南星止痛贴膏中丁香酚、欧前胡素的含量; 复方南星止痛凝胶膏剂优于其他 2 种基质制备的复方南星止痛贴剂。

[关键词] 复方南星止痛膏; 凝胶膏剂; 溶剂型压敏胶贴剂; 乳液型压敏胶贴剂; 丁香酚; 欧前胡素; HPLC

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0017-03

[doi] 10.11653/zgsyfyjzxx2013070017

Comparison on Index Components Loss During Preparation Process of Compound Nanxing Pain Paste Formed with Different Stroma

LI Ying¹, DU Shou-ying^{1*}, XING Yu-shu¹, SHANG Ke-xin¹, XIAO Wei^{2,3}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222001, China;
3. State Key Laboratory of New Technology in Chinese Pharmaceutical Process, Enterprises Academician Workstations in Jiangsu Province, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for determining the content of eugenol and imperatorin in compound Nanxing pain paste formed with different stroma, and compare the loss rate of these two components during preparation process. **Method:** HPLC was adopted performing on a C_{18} column (4.6 mm × 250 mm, 5 μ m) with a mobile phase of methanol (A) -1% acetic acid (B), the gradient elution program was as follows: 0-30 min, 46% A; 30-32 min, 46% -61% A; 32-34 min, 61% A; 34-42 min, 61% -47% A; 42-60 min, 47% A; The detection wavelength was set at 280 and 300 nm, the column temperature was at 30 $^{\circ}$ C. Quality of these prepared three kinds of paste were comprehensively compared with the loss rate of index components during preparation process as indexes. **Result:** Eugenol was linear in the range of 0.018 31-3.662 7 μ g ($r=0.999 9$), imperatorin was linear in the range of 0.013 22-0.528 6 μ g ($r=0.999 9$). The loss rate of eugenol in compound Nanxing pain paste formed with different stroma were all large, however the loss rates of imperatorin were all small. Then the loss rates of eugenol in gel ointment of compound Nanxing pain paste were all smaller than solvent and emulsion transdermal patch of compound Nanxing pain paste. **Conclusion:** This established determination method

[收稿日期] 20121013(019)

[基金项目] 中药制药过程新技术国家重点实验室开放基金课题(SK12010M0302);北京中医药大学复方中药制药研究创新团队项目(2011-CXTD-13)

[第一作者] 黎迎, 硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:010-84738645, E-mail:lysole@126.com

[通讯作者] * 杜守颖, 教授, 博士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:010-84738615, E-mail:dushouying@263.net

was accurate and had satisfactory efficacy, it could determine the content of eugenol and imperatorin in these three kinds of compound Nanxing pain paste, and compound Nanxing pain gel ointment was more superior to be prepared as patch.

[Key words] compound Nanxing pain paste; gel ointment; solvent transdermal patch; emulsion transdermal path; eugenol; imperatorin; HPLC

复方南星止痛膏为已上市中成药,由丁香、肉桂、白芷、川芎等 13 味中药组成,具有散寒除湿、活血止痛的作用。临床上用于寒湿瘀阻所致的关节疼痛、肿胀、活动不利、遇寒加重、舌质暗淡或瘀斑^[1]。该制剂是一种传统的外用橡胶膏剂,载样量小、皮肤顺应性差、成型性差。压敏胶分为溶剂型压敏胶和乳液型压敏胶^[2-3],以压敏胶作为储库和黏附层的整体型透皮给药制剂由于其结构简单、工艺简便、易于贴用,目前已被广泛应用。凝胶膏剂具有载药量大、保湿性好、刺激性小等优点,特别适用于制备成中药复方凝胶膏剂。本实验建立了一种同时测定复方南星止痛凝胶膏剂(NJG)、溶剂型压敏胶贴剂(RJT)和乳液型压敏胶贴剂(RYT)中丁香酚和欧前胡素含量的方法,并以制备过程中这 2 种成分的损失率为指标,对 3 种基质制备的复方南星止痛贴膏剂进行比较,为开发符合现代经皮给药理论的复方南星止痛膏新剂型提供新思路 and 手段。

1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津),7890 A 型气相色谱仪(美国安捷伦),Sartorius BS 110S 型电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司)。

丁香酚、欧前胡素对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 10719-200613,110826-201013)硅藻土(天津市光复精细化工研究所),MJG, RJT, RYT 基质均为实验室自制,甲醇、冰乙酸为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

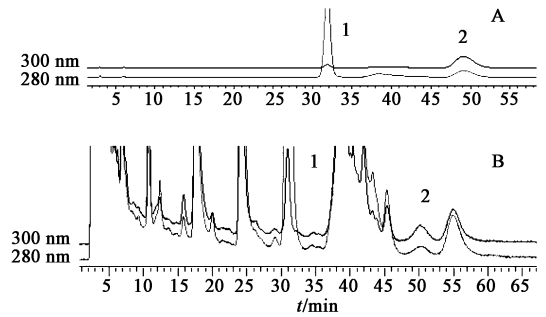
2.1 贴膏剂制备

2.1.1 压敏胶贴剂^[4] 按处方比例将药物浓缩液均匀分散于 2 种压敏胶基质中,搅拌混合均匀后静置、涂布防黏纸上,干燥,转移至无纺布上,切割,即得。

2.1.2 凝胶膏剂^[5] 精密称取处方量浸膏和凝胶膏基质,混合均匀,制成膏体后均匀涂布于无纺布上,加防黏层,即得。

2.2 色谱条件^[6-7] Merck RP-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇(A)-1% 乙酸水溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 30 min, 46% A; 30 ~ 32

min, 46% ~ 61% A; 32 ~ 34 min, 61% A; 34 ~ 42 min, 61% ~ 47% A; 42 ~ 60 min, 47% A),流速 1 mL · min⁻¹,柱温 30 °C,检测波长 300, 280 nm。见图 1。



A. 对照品; B. 样品; 1. 丁香酚; 2. 欧前胡素

图 1 复方南星止痛贴膏剂 HPLC

2.3 对照品溶液的制备 分别精密称定丁香酚、欧前胡素对照品 0.022 89, 0.003 30 g 至 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,精密吸取 1 mL 至 25 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,制成丁香酚、欧前胡素质量浓度分别为 0.091 57, 0.013 22 g · L⁻¹ 的混合对照品溶液。

2.4 供试品溶液的制备

2.4.1 NJG 供试品溶液制备^[8] 精密称取膏药 1 g,精密加入 3 倍量硅藻土研磨均匀,放入 50 mL 锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,称定质量,回流提取 2 h,冷却到室温,再称定质量,用甲醇补足缺失的质量,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.4.2 RYT 供试品溶液制备^[9] 精密称取膏药 1 g,放入 50 mL 锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,称重,超声提取 40 min,冷却到室温,称定质量,用甲醇补足缺失的质量,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.4.3 RJT 供试品溶液制备^[10-11] 同 2.4.2 项下方法。

2.5 线性关系考察 取上述混合对照品溶液 1, 5, 10, 20, 30, 40 μL 进样,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,计算回归方程。结果表明欧前胡素在 0.013 22 ~ 0.528 6 μg 时与峰面积呈良好线性关

系,回归方程 $Y = 2\ 833.9X - 12\ 438$ ($r = 0.999\ 9$)。取对照品溶液 0.2, 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25 μL 进样,以峰面积为纵坐标,进样量 (μg) 为横坐标,计算回归方程。结果表明丁香酚在 0.018 31 ~ 3.662 7 μg 时线性关系良好,回归方程 $Y = 1 \times 10^6 X - 10\ 866$ ($r = 0.999\ 9$)。

2.6 精密度试验 精密吸取上述混合对照品溶液 20 μL ,重复进样 6 次,得欧前胡素、丁香酚的峰面积 RSD 分别为 0.58%, 0.34%,表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验 取混合对照品溶液,分别于配制后 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 进样,测得丁香酚、欧前胡素峰面积的 RSD 分别为 0.45%, 1.80%,表明对照品溶液在 24 h 内稳定。

2.8 重复性试验 取 3 种基质制备的复方南星止痛贴膏剂,分别按 2.4 项下相应方法制备供试品溶液各 6 份,按 2.2 项下色谱条件测定。结果 NJG 中丁香酚和欧前胡素含量 RSD 分别为 1.78%, 2.21%; RJT 中丁香酚和欧前胡素含量 RSD 分别为 2.93%, 2.05%; RYT 中丁香酚和欧前胡素含量 RSD 分别为 2.93%, 2.69%。

2.9 加样回收率试验 取已知含量的 3 种复方南星止痛贴膏剂各 6 份,分别精密加入一定量对照品,分别按 2.4 项下相应方法制备供试品溶液各 6 份,按 2.2 项下色谱条件测定,计算回收率。结果 NJG 中丁香酚、欧前胡素平均回收率分别为 101.85%, 95.02%, RSD 分别为 2.90%, 2.93%; RYT 中丁香酚、欧前胡素平均回收率分别为 100.85%, 95.98%, RSD 分别为 1.59%, 2.35%; RJT 中丁香酚、欧前胡素平均回收率分别为 96.79%, 96.88%, RSD 分别为 2.96%, 2.56%。

2.10 损失率比较 取上述各供试品溶液,按 2.2 项下色谱条件测定,计算含量,并与理论计算值进行比较,根据以下公式计算 NJG, RYT 及 RJT 在制备过程中丁香酚损失率分别为 14.43%, 38.12%, 35.57%; 欧前胡素损失率依次为 4.72%, 3.85%, 5.74%。

$$\text{损失率} = (W_1 - W_2) / W_1 \times 100\%$$

式中 W_1 为膏中丁香酚、欧前胡素理论含量; W_2 为膏中实际测定丁香酚、欧前胡素含量。

采用统计软件分别对 3 种复方南星止痛贴膏剂制备过程中丁香酚、欧前胡素损失率进行统计学处理,One-way Anova 分析结果表明,凝胶膏剂中丁香酚损失率与其他 2 种贴剂相比具有显著性差异 ($P < 0.05$),凝胶膏剂中丁香酚损失率最小,其他 2

种不同基质贴剂中丁香酚损失率无显著性差异。3 种基质贴膏剂中欧前胡素损失率无显著性差异,且损失率均较小。

3 讨论

实验前对对照品溶液进行紫外全波长扫描,发现丁香酚在 280 nm 处有最大吸收,欧前胡素在 300 nm 有最大吸收,因此本实验采用双波长检测法,使 2 种成分在所测波长处有最大吸收。

由指标成分含量测定可知,由于 2 种基质贴剂在制备过程中均有加热过程,而凝胶膏剂制备是在室温下进行的,因此在实验过程中,凝胶膏剂中挥发性成分丁香酚损失较少,而另 2 种基质贴剂损失较多。非挥发性成分欧前胡素在 3 种基质复方南星止痛贴膏剂中损失均很少。

为验证溶剂型压敏胶贴剂和乳液型压敏胶贴剂中丁香酚是否提取完全,采取乙酸乙酯提取(压敏胶基质能完全溶于乙酸乙酯中),GC 测定贴剂中丁香酚含量,结果与甲醇提取的 HPLC 测定结果一致。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 国家药品标准. 新药转正标准[S]. 北京:中国医药科技出版社,2011:31.
- [2] 边佳明,赵维娟,许景峰. 国外经皮给药系统的研究进展[J]. 中国药房,2005,16(14):1112.
- [3] 钱丽萍,林媛,阙慧卿. 近年来贴剂的研究进展[J]. 海峡药学,2009,21(6):26.
- [4] 杨华生,杨永华,王乃婕,等. 青蒿素衍生物(EBM)经皮给药系统压敏胶的筛选[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):17.
- [5] 杜茂波,吴志成,刘淑芝,等. 冠心凝胶膏剂的体外释放和透皮吸收评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,18(11):43.
- [6] 周长征. 丁香柿蒂片的质量标准研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):80.
- [7] 席海为,马强,李强,等. HPLC 同时测定都梁滴丸中的阿魏酸、5-甲氧基补骨脂素、欧前胡素、异欧前胡素[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):81.
- [8] 任晓慧. 通络骨质宁凝胶膏剂质量标准及透皮吸收实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [9] 朱全刚,陆松伟,马多玲,等. 氢溴酸加兰他敏贴剂的制备及体外释放和透皮特性研究[J]. 药学服务与研究,2010,10(2):135.
- [10] 原素敏,倪健. 脉炎宁透皮贴剂成型工艺及体外透皮释放研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(13):1654.
- [11] 窦义之. 丙烯酸酯压敏胶基质对中药浸膏的适应性及相关机理研究[D]. 大连:大连理工大学,2008.

[责任编辑 全燕]