

挥发油在中药贴膏剂中的研究进展

高琴, 熊伟, 卢玉斌, 左杰, 郭立

河南羚锐制药股份有限公司 河南新县

【摘要】 中药贴膏剂是一种新型经皮给药制剂, 在生产、应用、携带、储存和运输方面都较方便, 具有毒性小、副作用小、剂量小等特点, 近年来在医药发展中占据了重要地位。而挥发油是中药中的主要活性成分, 又能够促进部分药物的经皮吸收, 在贴膏剂中得到广泛重视和普遍应用。本文主要对挥发油在中药贴膏剂中的药理活性、制剂工艺、提取工艺进行了综述。

【关键词】 挥发油; 中药; 贴膏剂; 药理活性; 提取工艺

【收稿日期】 2022 年 11 月 10 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 13 日 **【DOI】** 10.12208/j.ircm.20220093

Research progress of volatile oil in traditional Chinese medicine paste agent

Qin Gao, Wei Xiong, Yubin Lu, Jie Zuo, Li Guo

Henan Lingrui Pharmaceutical Co., LTD. Henan Xinxian

【Abstract】 Chinese medicine paste is a new type of percutaneous drug preparation, which is convenient in production, application, carrying, storage and transportation, with the characteristics of small toxicity, small side effects, small dose and so on, in recent years, it is important in the position in the development of medicine. Volatile oil is the main active ingredient in traditional Chinese medicine, which can promote the percutaneous absorption of some drugs, and has been widely valued and widely used in the plaster. This paper mainly summarizes the pharmacological activity, preparation process and extraction process of volatile oil in TCM paste.

【Keywords】 volatile oil; Chinese medicine; paste; pharmacological activity; extraction process

引言

随着外用制剂技术的进步, 药物贴膏剂也得到了长足发展, 新产品、新剂型的开发在医药领域成为重点关注。经皮给药是对传统药的突破, 具有维持血药浓度, 毒副作用小, 无肝脏“首过效应”, 无胃肠道破坏, 长效、方便等优点^[1]。

挥发油^[2]又称精油, 主要来源于芳香类中药, 具有挥发性, 可随水蒸气蒸馏而与水不相混溶的油状液体的总称。有文献记载, 沉香^[3]挥发油可减少细胞内活性, 增强抗氧化酶活力。丁园平^[4]在研究艾叶挥发油发现, 艾叶挥发油可抑制体外人肺癌 A549 细胞生长, 多裸鼠生长有抑制作用, 故而在临床上用于抗菌抗炎、抗肿瘤较多见。这些挥发油对贴膏剂的骨架材料有一定的软化作用^[5]。而中药贴膏剂中有效成分皮肤透过率比较低, 一般常用的有薄荷脑、冰片、当归、丁香等多种中药挥发油或提

取物。李华^[6]在研究薄荷脑和冰片促透作用时, 采用 Valia-Chien 水平扩散池, 实验表明: 薄荷脑与冰片均能促进长春西汀的经皮渗透, 增渗比分别为 7.05 与 7.18。赵婷婷^[7]以丹参酮、葛根素、人身皂苷为指标, 用体外透皮实验考察了当归、丁香对小鼠离体皮肤的吸收影响, 结果表明: 当归、丁香对丹参酮、葛根素、人身皂苷的促透皮吸收作用相当, 增透倍数为 2-17, 当归对葛根素的促透皮吸收作用大于丁香。

1 挥发油在贴膏剂中的药理活性

自 2015 年起, 挥发油的药理活性的相关研究越来越多, 在 CNKI 数据库中, 以挥发油药理活性为主题进行文献查阅共搜索 162 篇文献, 其中关于单味药材类文献有 86 篇, 中成药类文献有 53 篇, 其余均为临床试验类文献。研究表明挥发油有祛痰、止咳、平喘、抗炎抗风湿等药用价值^[8]。查阅文献

作者简介: 高琴 (1991-) 女, 汉, 本科, 河南信阳, 主要从事药理学研究。

可知挥发油的药理活性应用越来越广泛。

(1) 抗菌抗病毒活性

艾叶^[9]挥发油中含有多种化学成分, 而研究表明艾叶油、艾叶提取液、艾叶熏蒸能够明显抑制或杀灭细菌及病毒。姚诚^[10]通过采用 GC-MS 进行成分研究表明, 沉香挥发油能减少细胞活性, 增强细胞内抗氧化酶具有抗菌抗病毒能力。吴佳新^[11]研究茅苍术挥发油发现, 用苍术挥发油对大肠埃希菌等 8 个菌做体外实验, 结果表明对其 8 种菌株具有抑杀作用

(2) 抗炎镇静镇痛活性

谢晓芳^[12]在研究川芎挥发油活性中发现, 可提高小鼠扭体次数, 降低活动频率, 延长小鼠睡眠时间, 同时有镇静镇痛能力。王国光^[13]研究表明藿香挥发油对二甲苯对小鼠耳廓肿胀有明显抑制作用, 对引起的疼痛有镇痛的作用, 由 2,4-二硝基苯酚引起的大鼠发热有解热作用。赵岩^[14]研究人参挥发油发现, 人参炔醇的抗炎作用与非竞争性抑制胞浆脱氢酶有关, 具有较强的止痛作用, 可降低实验中动物的反应次数, 提高热板法。

(3) 抗肿瘤活性

采用水蒸气蒸馏法提取大高良姜地下根茎挥发油, 运用 GC-MS 分析, 结果表明挥发油具有较强的抗肿瘤活性, 对 A549、K562 和 PC-3 肿瘤细胞的 IC50 值分别为: 26.57、58.01 和 35.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 与正常细胞相比具有显著性差异^[15]。笔者查阅文献可知, 桂皮醛^[16]可通过活性氧的线粒体转换诱导细胞凋亡, 对人类早幼粒白血病有抑制作用。

(4) 抗氧化活性

在体外实验研究发现, 水菖蒲^[17]的细辛醚在大鼠噪音应激模型中具有抗氧化活性, 大鼠腹腔注射细辛醚 90min 后, 发现细辛醚可增强脑部超氧化物歧化酶和过氧脂质的活性。小茴香^[18]在食品中常作为调味剂、提香剂。同时也是一种天然抗氧化剂, 对多种活性氧及自由基有着不同程度的抑制和氧化的作用。查阅文献可知川芎^[19]挥发油中成分为藁本内酯可清除自由基的作用而发挥抗氧化作用。

2 挥发油在贴膏剂中的制剂工艺研究

2020 年版《中国药典》中药收载 2711 种, 85% 以上含有挥发性成分, 挥发油在制剂、贮存过程中易挥发、易氧化, 从而影响疗效, 所以采用一般制剂方法进行有效控制。研究表明采用 β -环糊精(β -CD)

对其进行包合。 β -环糊精^[20]是一类环状低聚糖, 有内疏水、外亲水的结构, 无毒副作用, 可减少刺激性及不良气味, 提高挥发油的稳定性, 常用的挥发油包合方法有饱和水溶液法、研磨法、超声法等^[21]。

饱和水溶液法: 马小双^[22]等将草果挥发油用 β -CD 包合, 采用饱和水溶液法, 进行正交试验法优选出最佳工艺, 以挥发油包合率、包合物产率为评价指标, 确定条件为: 草果挥发油与 β -CD 体积比为 1:10, 包合温度 40 $^{\circ}\text{C}$, 包合时间 1.5h; β -CD 与水的体积为 1:10。实验表明 β -CD 包合物稳定性明显, 达到增加药物溶解度、提高生物利用度的目的。通过采用饱和水溶液法研究薄荷油 β -环状糊精包合物, 以包合物收率为指标, 对配比、时间、温度三个因素进行考察, 得到最佳工艺条件: 薄荷油用量 2.5ml, 包合时间 2h, 包合温度 60 $^{\circ}\text{C}$ ^[23]。

研磨法: 此方法属于人工操作, 费时费力^[24]。高艳红^[25]等采用研磨法和饱和水溶液法对当归挥发油包合进行对比, 以挥发油包封率、包合率作为参考指标, 采用综合评分方法, 确定最佳工艺: 研磨法制备挥发油 β -CD 包合物, 挥发油与 β -CD 比例 1:10; 包合时间 19min; 包合率达到 90% 以上。实验结果发现掩盖了挥发油的刺激性气味, 减少了挥发油的散失, 提高了稳定性。王书香^[26]将苯乙酮、芳香醛置于研钵中, 在无溶剂条件下, 室温研磨 5 分钟后放置一段时间, 得到收率为 94%-98%, 该方法操作简单, 能耗小。

超声法: 是利用超声波与被加热的物质中分子的共振以达到加热目的, 可快速加热^[27]。王海燕^[28]等采用超声法制备白芷挥发油的 β -CD 包合物, 以挥发油的包合率为评价指标, 运用正交试验设计优选出超声法制备挥发油 β -CD 包合物的最佳工艺为: 即挥发油与 β -环糊精的投料比为 1:7, 包合温度 60 $^{\circ}\text{C}$ 超声 40min, 冷藏 24h, 50 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 4h。通过薄层法和紫外法进行鉴别分析, 发现采用超声法制备的包合物其收率和油利用率较高, 操作简单。李远新^[29]通过正交试验优化超声法合成苯佐卡因工艺条件, 以产率为指标, 氨基苯甲酸和无水乙醇为原料, 浓硫酸为催化剂, 确定最佳工艺条件: 浓硫酸与氨基苯甲酸比例为 1:4.8, 醇比例 1:5, 超声时间为 1h, 超声温度为 78 $^{\circ}\text{C}$, 产率达 80.6%。此方法时间短, 节能。

3 挥发油在中药贴膏剂中的提取工艺研究

中药贴膏剂中含有多种挥发性成分,处方成分也不同,提取工艺也不同,试验中常以贴膏剂处方中药材种类的多少分别按照单味、多味挥发油进行提取。

3.1 单味中药挥发油提取

文献上记载,传统的贴膏剂挥发油提取大部分是以武火迅速煮沸,数分钟后,改用文火慢慢煮^[30]。张淑雅^[31]在研究牡丹皮挥发油成分提取时,运用

GC-MS 进行数据分析,以挥发油得油率和丹皮酚提取率为指标,分别比较了用蒸馏法、水蒸气蒸馏法、水蒸气-酒精灯加热蒸馏法、乙醚超声波萃取法以及超临界 CO₂ 萃取法提取的牡丹皮挥发油,结果如表 1。实验结果表明水蒸气-酒精灯加热蒸馏法的得油率和丹皮酚的提取率最高,分别为 4.45%和 91.54%。乙醚超声波萃取法中的化学成分种类最多 23 种。

表 1 不同提取方法所得挥发油参数比较

| 实验方法 | 外观性状 | 提取时间 (h) | 化学成分 (种) | 得油率 (%) | 丹皮酚提取率 (%) |
|-------------------------|------|----------|----------|---------|------------|
| 蒸馏法 | / | 2 | 21 | 1.03 | 76.34 |
| 水蒸气蒸馏法 | 淡黄色 | 1.2 | 22 | 2.97 | 72.49 |
| 水蒸气-酒精灯加热蒸馏法 | 淡黄色 | 1.2 | 22 | 4.45 | 91.54 |
| 乙醚超声波萃取法 | 淡黄色 | 0.3 | 23 | 2.85 | 60.14 |
| 超临界 CO ₂ 萃取法 | / | 3 | 22 | 0.63 | 75.90 |

(1) 挥发油脱水工艺

水蒸气蒸馏法提取的挥发油会有少许水分,需要做脱水处理以保证数据的准确性及挥发油的稳定性。实验中常用有机溶剂(乙醚、乙酸乙酯、甲苯)萃取,用无水硫酸钠脱水处理。

丁成翠^[32]以挥发油得油率为指标,采用有机溶剂(乙醚)和冷冻干燥法萃取对青胡椒挥发油成分进行提取和 GC-MS 分析,结果表明,有机溶剂与冷冻干燥法脱水取得的挥发油得率分别为:2.25%和 2.56%,冷冻干燥法得率略高于有机溶剂脱水得率。冷冻干燥法操作简单,无需加热,可更好的保存胡椒的风味和色泽。

3.2 多味中药挥发油提取

贴膏剂处方中大多数有效成分药材为两种以上,也有不含挥发油成分药材入药。有研究表明中药制剂比较复杂,提取工艺指标亦有不同,常用的提取方法为水蒸气提取法和有机溶剂提取法。

在通络祛痛膏^[33]的研究中,用水蒸气蒸馏法提取当归、川芎、红花、山奈等 9 种药材的挥发油,以得油率为指标,正交试验优化提取工艺。最佳工艺为:将处方量的药材粉碎成粗粉,称取对应药材克数,置 250ml 烧瓶,加水 150ml,浸泡 30min,乙酸乙酯 2ml,回流提取 7h,挥发油提取率为 15.57%。

王晓琴^[34]采用了水蒸气蒸馏法提取了当归和党

参的混合挥发油,通过正交试验设计对当归和党参的或者挥发油的提取和工艺进行了优化,最佳提取工艺为:药材粒度为粒状,超声时间 20 min,提取时间 10 h,挥发油得率为 75.3%。

4 小结

通过查阅文献可知,对于含挥发油的贴膏剂研究,大多集中于中药贴剂、化药透皮贴剂和巴布剂,而传统的橡胶膏剂研究甚少。可能与其工艺成熟有关,目前贴膏剂^[35]在临床上主要用于各种痛症,骨质疏松、风湿性关节炎、跌打损伤等疾病的治疗。对于贴膏剂的研究应充分结合临床需要,才能解决患者的问题。下一步加强贴膏剂在慢性疾病方面的研究,扩大临床范围,满足市场需求。

参考文献

- [1] 冯鑫. 挥发油促透作用适用性研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(1): 160-164
- [2] 王雅琪, 杨园珍, 伍振峰等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 455-461
- [3] 姚城, 钟芙蓉, 廖海浪等. 沉香挥发油化学成分及药理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32: 1943-1953
- [4] 丁园平, 刘靖怡, 田洋. 艾叶挥发油对 A549 细胞的抑制作用[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2063-2068

- [5] 朱静,贾晓斌,郑智音.挥发性成分在橡胶膏剂处方中的作用及如何提高其稳定性[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1360-1364
- [6] 李华,林建阳,李嘉煜等.薄荷脑和冰片对长春西汀的促透作用[J].中国新药杂志,2003,12(1):34-36
- [7] 赵婷婷,张彤,项乐源.当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用[J].中成药,2016,38(9):1923-1929
- [8] 滑艳,邓艳如,汪汉卿.各种挥发油的药理活性及在医学方面的应用[J].天然产物研究与开发,2003,15(5):467-470
- [9] 曹玲,于丹,崔磊等.艾叶的化学成分、药理作用及产品开发生研究进展[J].药物评价研究,2018,41(5):918-923
- [10] 姚诚,钟芙蓉,廖海浪等.沉香挥发油化学成分及药理活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2020,32:1943-1953
- [11] 吴佳新.茅苍术挥发油成分及药理活性综述[J].江苏农业科学,2016,44(3):28-30
- [12] 谢晓芳,熊亮,孙晨.川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(23):4328-4333
- [13] 王国光,施萍萍,江颖.广藿香挥发油成分及其药理研究[J].内蒙古中医药,2010,12:49-50
- [14] 赵岩,王红,蔡恩博.人参挥发油化学成分及其主要活性成分聚乙炔醇类药理作用研究进展[J].中国药房,2017,28(13):1856-1859
- [15] 陆廷亚,陈琪,赵晓歌等.大高良姜地下根茎挥发油化学成分及体外药理活性研究[J].天然产物研究与开发,2020,32:1866-1875
- [16] 徐锋,王德健,王凤等.桂枝挥发油的药理作用研究进展[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4653-4657
- [17] 杨詹詹,鲁道旺,唐红.水菖蒲的药理活性研究进展[J].山东化工,2016,45:64-71
- [18] 董思敏,张晶.小茴香化学成分及药理活性研究进展[J].中国调味品,2015,40(4):121-124
- [19] 张涛.含挥发油的中蒙药材的研究概述[J].北方药学,2018,15(9):139-140
- [20] 殷诚,黄崇杏,张波波等.牛至精油 β -环糊精微胶囊制备工艺研究[J].粮食与油脂,2021,34(2):51-54
- [21] 李茜,赵生俊,蒋宁宁等.降香挥发油包合工艺研究[N].新疆医科大学学报,2010,33(7):793-796
- [22] 马小双,张锐乖,李文艳.草果挥发油 β -环糊精包合物的制备与评价[J].绿色科技,2019,22:198-205
- [23] 耿直,饱和水溶液发制备薄荷油 β -环糊精包合物工艺研究[J].亚太传统医药,2013,9(10):38-39
- [24] 谢玲,左亚杰. β -CD包结挥发油工艺在中药制剂中的应用概况[J].湖南中医学院,2006,22(1):83-84
- [25] 高艳红,刘仁涛,武光云等.基于Box-Behnken响应面优化的当归挥发油胶体磨包合工艺[J].现代中药研究与实践,2020,34(2):49-53
- [26] 王书香,李记太,王振华.研磨法合成 α 、 β -不饱和酮[J].研究简报,2004,24(4):447-449
- [27] 刘文通,张达菲,牛亚等.超声法制备Ni/HKUST-1催化剂[J].工业催化,2015,23(9):722-723
- [28] 王海燕,梁利春,李娟等.白藜挥发油包合工艺研究[N].信阳农林学院学报,2016,3(26):103-106
- [29] 李远新,曲伟红,赵岚.超声法合成苯佐卡因的工艺探讨[J].广州化工,2021,49(10):41-42
- [30] 伍振峰,王赛君,杨明.中药挥发油提取工艺与装备现状及问题分析[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):224-228
- [31] 张淑雅,李勇慧,李佳.五种方法提取的牡丹皮挥发油成分比较[J].现代食品科技,2020,36(12):103-110
- [32] 丁成翠,徐志,章程辉.脱水与冷冻干燥青胡椒挥发油中化学成分的GS-MS分析[J].食品科学,2012,33(04):196-199
- [33] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020年版)(1部)[S].中国医药科技出版社,2020:1575-1576
- [34] 王晓琴,曹礼,安玲.当归和党参混合挥发油提取和 β -环糊精包合工艺研究[J].中国酿造,2017,36(9):153-157
- [35] 许娜,潘华金,傅超美等.中药凝胶膏剂的研究进展概述[J].中药材,2020,43(5):1256-1260

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS