



不同浓度氮酮对黄芩苷体外透皮吸收的影响

黄芩苷是中药黄芩的主要有效成分,具有抑菌、抗炎、降压、抗变态反应和清除自由基的作用,临床可用于肝炎、肺炎、感染等的治疗[1]。病毒性肝炎病程长、易反复,需长期服药,口服与注射给药均有不便之处。经皮给药系统(transdermal delivery system, TDS)可以绕过肝脏的首过效应及胃肠道的破坏,维持稳定、持久的血药浓度,是长期用药的较理想剂型。本研究以Franz扩散池为实验工具,观察了氮酮对黄芩苷体外渗透裸鼠皮肤动力学的影响,旨在为黄芩制剂经皮给药系统的研究提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 试剂与器材

黄芩苷(注射用品,成都高新植物原料药厂提供,含量大于98%);黄芩苷对照品(中国卫生部生物制品药品检定所);氮酮(药用,广州化工助剂厂);无水乙醇(分析纯,天津四友生物医学技术有限公司)。紫外分光光度计(美国贝克曼公司);渗透扩散装置(中国药科大学药剂教研室提供);SHZ-82型电热恒温水浴箱(江苏太仓医疗器械厂);多功能磁力搅拌器(安徽省天长恒运电器厂)。

1.2 动物

雄性健康2周龄Balb/c裸鼠10只(18~20 g),由中山医科大学实验动物中心提供。

1.3 方法

1.3.1 透皮吸收试验准备工作

1.3.1.1 动物皮肤的处理 处死裸鼠后直接取腹部皮肤,仔细剥离皮下脂肪层,置于生理盐水中, -40℃冷冻保存,实验前自然解冻,1周内进行实验。

1.3.1.2 透皮吸收扩散装置[2]的准备 透皮吸收扩散装置由上下两只筒状玻璃管对合而成,夹于玻璃管间的皮肤将其分成上下两室。上室为扩散室、下室为接受室,在接受室的底部连有一个取样管,供取样、补充接收液和排除气泡用,扩散室和接受室直径1.6 cm,渗透面积为2.01 cm²,实验中以潜水式多功能电磁搅拌器维持接受室动态环境,实验维持32℃经皮渗透条件。

1.3.1.3 透皮吸收促进剂及实验设计 根据氮酮作为透皮吸收促进剂的常用浓度范围[3][4][5],本实验设计氮酮的浓度(体积比)为0、2%、4%、6%、8%、10%进行试验,以裸鼠皮肤为实验屏障,以乙醇-生理盐水溶液(V:V=50:50)为接收液,在第0、2、4、6、8、10、12 h定时取样,计算每次试验的透皮速率常数(J)。

1.3.1.4 黄芩苷贴片的制备 将处方量黄芩苷及透皮吸收促进剂分散在聚丙烯酸酯压敏胶中,采用流延工艺,使含药物的压敏胶均匀摊涂于覆盖层,恒温加热使有机溶剂挥散,再覆以背衬层,制成多层结构的黄芩苷贴片。

1.3.2 透皮吸收实验[2] 将黄芩苷贴片贴于预处理动物皮肤(注意结合紧密使勿有气泡)后固定于渗透扩散装置的扩散室与接受室之间,贴片的背衬层面向扩散室。在接受室中注入接收液17.0 ml,液面恰与动

物皮肤内层接触，开动电磁搅拌器和恒温水浴，保持恒速搅拌(约200 r/min)和恒温，在设定时间取样5.0 ml置于具塞试管中，每次取样后均补加相同体积的新鲜接收液并排除接受室中的气泡，样液经微孔滤膜过滤后，于UV分光光度计276 nm处测定吸收度，代入标准曲线求出相应的药物浓度，按以下公式计算累积渗透量Q (μg)。

$$Q = \frac{C_n \times 17 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{A} \mu\text{g}$$

式中 C_n ：第n个取样点测得的药物浓度(g/ml)； C_i ：第i个取样点测得的药物浓度(g/ml)；A：渗透面积(cm^2)。以累积渗透量Q对时间 \sqrt{t} 进行线性回归，所得斜率K即为透皮速率常数 $J(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$ 。

1.3.3 皮肤渗透液中黄芩苷分析方法的建立

1.3.3.1 求标准曲线 精密称取黄芩苷10.0 mg，加少量无水乙醇溶解后定量移至100 ml容量瓶中，加乙醇-生理盐水溶液(V:V=50:50)摇匀后至刻度，即得100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 黄芩苷标准液。取黄芩苷标准液0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 ml，分别置于10 ml容量瓶中，加乙醇-生理盐水溶液(V:V=50:50)至刻度。配制浓度分别为4、8、12、16、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的黄芩苷样品液5份，在紫外分光光度计276 nm处测定吸光度值，代入回归直线方程。

1.3.3.2 干扰试验 取透皮试验第12 h时间点的透皮接收液适量，在200~350 nm波长范围内扫描，研究透皮接收液中的其他成分是否会干扰黄芩苷的含量测定。

1.3.3.3 精密度试验 取3种浓度的黄芩苷样品液(8、12和16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，每种浓度各测6次)，分别测定日内误差和日间误差。

2 结果

2.1 透皮吸收速率常数

5种浓度氮酮作为透皮吸收促进剂的透皮速率常数见表¹，在本实验浓度范围内，氮酮浓度为6%时有最大的透皮速率常数。

表 1 在不同浓度氮酮作用下黄芩苷的透皮吸收速率常数 ($n=5$)

Tab. 1 Percutaneous absorption rate constants of baicalin in the presence of Azone at various concentrations ($n=5$)

Concentration of Azone (%)	r	J
0	0.993	76.07
2	0.998	89.23
4	0.990	167.36
6	0.989	238.61
8	0.991	200.45
10	0.995	171.49

r : Regression constant; J : Percutaneous absorption rate constants

2.2 皮肤渗透液中黄芩苷分析方法的建立

经线性回归, 皮肤渗透液中黄芩苷的直线方程为: $A=0.038C+0.056$ ($r=0.9998$)。

式中A为吸收度 ($n=3$), C为黄芩苷浓度 ($\mu\text{g/ml}$)。干扰试验结果表明透皮接收液中的其他成分不干扰黄芩苷的测定。精密度试验结果表明, 8、12和16 $\mu\text{g/ml}$ 的黄芩苷溶液 ($n=6$) 日内误差为2.28%, 日间误差为3.46%。

3 讨论

在有关经皮给药制剂的研究中, 如何确保足够量的药物透过皮肤进入体内以达到有效的血药浓度是其中关键。促进药物透皮吸收的方法很多, 其中选择理想的透皮吸收促进剂较为常用。氮酮是一种良好的透皮吸收剂, 其浓度在1%~10%时可以促进各种药物的透皮吸收[3][4][5]。本研究结果表明氮酮可以促进黄芩苷的透皮吸收, 其浓度(体积比)为6%时促透效果最好。

参考文献:

- [1] 崔岗, 袁静, 王平全. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11): 685-6.
- [2] 刘强, 周莉玲, 李锐. 球面对称设计法筛选青藤碱贴片中的透皮吸收促进剂[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(8): 467-8.
- [3] Michniak BB, Player MR, Godwin DA, et al. A study of enhancer structure activity relationships in a series of 2-oxopiperidine-1-acetic acid esters[J]. Pharm Res, 1995, 13(9): s268.
- [4] Michniak BB, Player MR, Godwin DA, et al. Skin permeation kinetics of hydrocortisone dermal enhancer/vehicle synergism effects[J]. Pharm Res, 1995, 13(9): s268-9.
- [5] Liu P, Baniello s, Wong J, et al. Enhancement of in vitro skin permeation of progesterone by binary mixtures of polyethylene glycol ethers and isopropyl palmitate[J].

参考文献:

- [1] 崔 岗, 袁 静, 王平全. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11): 685-6.
- [2] 刘 强, 周莉玲, 李 锐. 球面对称设计法筛选青藤碱贴片中的透皮吸收促进剂[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(8): 467-8.
- [3] Michniak BB, Player MR, Godwin DA, et al. A study of enhancer structure activity relationships in a series of 2-oxopiperidine-1-acetic acid esters[J]. Pharm Res, 1995, 13(9): s268.
- [4] Michniak BB, Player MR, Godwin DA, et al. Skin permeation kinetics of hydrocortisone dermal enhancer/vehicle synergism effects[J]. Pharm Res, 1995, 13(9): s268-9.
- [5] Liu P, Baniello s ,Wong J, et al. Enhancement of in vitro skin permeation of progesterone by binary mixtures of polyethylene glycol ethers and isopropyl palmitate[J]. Pharm Res, 1995, 13(9): s-286-9.

[回结果列表](#)