

· 工艺与制剂 ·

氮酮对骨平巴布膏中葛根素体外透皮吸收的影响

张超*

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

[摘要] 目的:研究氮酮对骨平巴布膏中葛根素体外透皮吸收的影响。方法:采用体外扩散池法研究单用氮酮及氮酮与其他透皮吸收促进剂复合应用时对葛根素透皮吸收的影响。结果:不同质量分数氮酮均可促进葛根素透皮吸收,氮酮与处方中的冰片和挥发油复合应用时透皮效果更好。结论:骨平巴布膏中加入 5% 的氮酮能够显著增加葛根素的吸收速率和吸收量。

[关键词] 骨平巴布膏; 氮酮; 葛根素; 透皮吸收

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)06-0001-03

Effect of Azone on *in vitro* Transdermal Absorption of Puerarin from Guping Cataplasmata

ZHANG Chao*

(College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To study on effect of azone on *in vitro* transdermal absorption of puerarin from Guping cataplasmata. **Method:** Transdermal absorption of puerarin was investigated by Franz diffusion pool method when used by azone alone or combination of azone and other penetration enhancers. **Result:** Transdermal absorption of puerarin could be enhanced by different concentration of azone, especially when azone combined with camphol and volatile oil in this prescription. **Conclusion:** Added 5% azone in Guping cataplasmata could remarkably increase absorption rate and absorbing capacity of puerarin.

[Key words] Guping cataplasmata; azone; puerarin; transdermal absorption

骨平巴布膏是由葛根、延胡索、羌活、松节、冰片、姜黄等中药组成,具有祛风除湿、温经止痛的功效,临床用于治疗骨质增生引起的各种症状疗效显著。经皮制剂通常需要加入促渗剂促进有效成分透皮吸收,以便更好地发挥药效。本实验考察不同浓度氮酮对本制剂中有效成分葛根素体外透皮吸收的影响,为临床应用和优化制剂处方提供实验依据。

1 材料

501 型超级恒温水浴(上海试验仪器总厂),79-

2 型磁力搅拌器(深圳市沙头角国华仪器厂),改良 Franz 扩散池(自制,有效接触面积 2.27 cm²);BS-110S 型电子天平(桐乡市灵仲电器厂),LC-10A 型高效液相色谱仪(日本岛津)。

氮酮(浦和浦西化工厂),葛根素对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110752-200209),其他试剂均为分析纯或色谱纯。

昆明种小鼠(18~22)g,雄性,购于山东中医药大学试验动物中心,动物许可证号 SYXK(鲁)20050043。

2 方法与结果

2.1 供试巴布膏的制备 按成型工艺确定的方法^[1],在保湿剂中加入设计量的氮酮,使氮酮占总膏体的质量分数分别为 0%,1%,3%,5%。同时制备不含冰片和挥发油但含氮酮 1%,3% 的巴布膏。

[收稿日期] 20111107(002)

[基金项目] “十一五”重大新药创制(2009ZX09301-013);济南市高校院所自主创新科技计划项目(201102017)

[通讯作者] *张超,讲师,从事中药新制剂新技术和中药炮制研究,E-mail: zhangchaotcm@126.com

2.2 供试皮肤的制备 将体重 18 ~ 22 g 的小鼠脱颈椎处死,迅速将其背部毛用剃须刀剃净,剥离背部皮肤并除去皮下脂肪、血管,用蒸馏水反复冲洗至净,生理盐水冲洗数遍,置生理盐水中冷藏备用,3 d 内使用。

2.3 透皮试验^[2] 采用改良 Franz 装置(接受池体积为 12.0 mL),固定装置,在接受室中加入预温 37 ℃ 的生理盐水。于冰箱中取出离体鼠皮,生理盐水洗净,滤纸吸干表面水分,将同等面积的供试巴布膏贴于皮肤角质层面,将其夹在接受室与供给室之间(贴药面朝向供给室,皮肤面朝向接受室)。置于温度(37 ± 0.5) ℃ 超级恒温水浴中,电磁恒速搅拌(100 r·min⁻¹)。分别于 2,4,6,8,12,24,36 h 取出全部接受液,立即补充同体积预温 37 ℃ 的生理盐水。第 24 h 取完接受液后,将供试膏体除去,生理盐水洗净残留膏体;同上操作,取 36 h 接受液,蒸干,甲醇溶解并定容至 1 mL,0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,收集续滤液,进样测定。按下列公式计算累积渗透量。

$$Q = C_n V/A \quad C_n = C_2 + C_4 + \dots + C_j$$

式中 Q 为累积渗透量, A 为接受池面积, V 为接受液体积, j 为接受液取样时间。

2.4 葛根素经皮渗透量测定

2.4.1 色谱条件^[3] Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 200 mm,5 μm),流动相乙腈-水(11:89),检测波长 250 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹。

2.4.2 线性关系考察 分别精密量取葛根素对照品溶液(61.6 mg·L⁻¹)0.1,0.5,1.0,2.0,4.0 mL 置 10 mL 量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,摇匀。各吸取 20 μL 进样测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线 $Y = 49\ 195.5X + 666.7$ ($r = 0.999\ 7$)。结果葛根素对照品在 0.616 ~ 24.64 mg·L⁻¹ 有良好的线性关系。

葛根素经皮渗透量测定经方法学考察符合含量测定的要求。

2.5 供试皮肤中葛根素的测定 透皮试验结束后,取下有效扩散皮肤,用生理盐水反复冲洗,吸水纸吸干,称重,剪刀剪碎,置 100 mL 具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,称重,超声处理 30 min,放冷,称重,甲醇补足减失质量,滤过,取续滤液 25 mL,蒸干,用甲醇溶解并定容至 5 mL,同 2.4 项下方法测定。

累积渗透量与时间关系的方程式见表 1,透皮释药曲线见图 1。

表 1 葛根素透皮释药方程

样品	葛根素释药方程	r
A	$Q = 0.786\ 7t - 0.424\ 9$	0.981\ 3
B	$Q = 1.178\ 2t - 0.242\ 6$	0.976\ 4
C	$Q = 13.817\ln(t) - 11.390$	0.989\ 2
D	$Q = 14.671\ln(t) - 13.465$	0.980\ 1
E	$Q = 0.550\ 5t - 0.137\ 4$	0.984\ 2
F	$Q = 8.785\ 5\ln(t) - 9.306\ 7$	0.957\ 6

注:A,B,C,D 样品均含有处方中的冰片和挥发油(二者总量约为 2%),氮酮质量分数分别为 0%,1%,3%,5%;E,F 样品均不含冰片和挥发油,氮酮质量分数分别为 1%,3%。

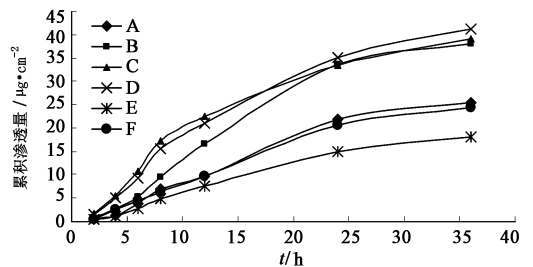


图 1 骨平巴布膏经皮渗透曲线

由试验结果可以看出:①在含有处方中冰片和挥发油的情况下,氮酮的含量越高,越能够显著提高葛根素的透皮吸收速率和累积渗透量,含氮酮 3% (C)和 5% (D)的渗透速率较接近,并且明显高于 A,B 样品。氮酮的加入量不同,葛根素的透皮吸收速率和累积渗透量以及透皮吸收动力学方程式亦不同。氮酮加入量为 0%,1% 时,透皮吸收动力学模式相同。透皮吸收量与时间表现为一级动力学模式,与挥发油和冰片无关。当氮酮用量超过 3% 后,存在明显时滞,这可能与氮酮促进透皮吸收作用起效缓慢,药物透过皮肤存在 2 ~ 10 h 的时滞有关^[4]。②在不含有冰片和挥发油的情况下,氮酮质量分数 3% (F)较 1% (E)能显著提高葛根素的透皮吸收速率和累积渗透量;样品 A 中仅含有冰片和挥发油,不含氮酮,根据处方换算,冰片和挥发油的质量分数在 2% 左右,氮酮质量分数 3% (F)与冰片和挥发油质量分数 2% (A)对葛根素的促透效果相当。③处方中的冰片和挥发油可发挥透皮吸收促进剂的作用,透皮吸收促进剂单独使用有时效果不佳,复合应用效果较为理想。本研究表明 2% 冰片和挥发油与 3% 氮酮或 5% 氮酮复合应用时能更好地促进葛根素的透皮吸收,产生的促透效果较好。

2.6 葛根素在供试皮肤中的蓄积情况 经测定 A, B,C,D,E,F 供试皮肤中葛根素的含量,发现其在皮

正交试验优选葛根醋制工艺

刘计权, 刘亚明*, 刘必旺, 李慧峰, 续云芸, 曲志强
(山西中医学院, 太原 030024)

[摘要] 目的: 优选葛根最佳醋制工艺。方法: 以 HPLC 测定葛根素、大豆苷、大豆苷元含量为指标, 考察辅料用量、闷润时间、文火炒制时间 3 个因素, 采用正交试验对葛根的最佳醋制工艺进行优选。结果: 葛根的最佳醋制工艺为取葛根一定量, 加入 20% 醋闷润 0.5 h, 文火炒制 30 min。结论: 优选出的葛根醋制工艺稳定可行, 重现性好。

[关键词] 葛根; 醋制; 葛根素; 大豆苷; 大豆苷元

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)06-0003-04

Optimization of Vinegar Technology for *Pueraria lobata* by Orthogonal Design

LIU Ji-quan, LIU Ya-ming*, LIU Bi-wang, LI Hui-feng, XU Yun-yun, QU Zhi-qiang
(Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize vinegar technology of *Pueraria lobata*. **Method:** By taking the

[收稿日期] 20111115(011)

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2011BAI07B05); 山西省卫生厅计划项目(20100223); 山西省食品与药品管理监督局项目(2011003B); 太原市科技局项目(20110115)

[第一作者] 刘计权, 博士研究生, 讲师, 从事中药材质量控制的研究, Tel: 0351-2272269, E-mail: Liujiquan2008@163.com

[通讯作者] *刘亚明, 博士, 教授, 博导, 从事中医药物质基础的研究, Tel: 0351-2272163, E-mail: Liuyaming66@yahoo.com.cn

肤中蓄积量分别为 26.624, 30.781, 36.679, 42.246, 18.597, 28.532 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (每克皮肤中所含葛根素的量)。且随氮酮用量的增加, 皮肤中蓄积量增多。在 24 h 除去供试膏体后, 供试皮肤还可释放出一定量的葛根素, 其释放量的多少与皮肤中葛根素的蓄积量有关。葛根素蓄积量越大, 24 h 除药后释放量越大。

3 讨论

葛根素在经皮吸收过程中可能与角质层中的角蛋白发生结合或吸附, 在皮肤内产生蓄积, 蓄积的主要部位是角质层。这可能使葛根素在皮肤内形成贮库, 停止给药后仍能保持药物释放一段时间。多次给药时葛根素在皮肤中的蓄积情况还需研究报道。蓄积于皮肤中的葛根素在在体时能够通过皮肤中的血管吸收而进入血液循环, 所以葛根素累积渗透量和在皮肤中的蓄积量之和越大, 在体吸收量可能越多。氮酮作为促渗剂其作用机制当前研究报道有 3 个方面^[5]: ①与脂质作用: 氮酮可破坏角质层脂质, 增加角质层间细胞的流动性, 降低药物的扩散阻力;

②与角质细胞内基质相互作用: 氮酮可作用于细胞内脂质, 使扩散阻力减少; ③水化机制: 氮酮可增加角质细胞的含水量, 促进水溶性药物的经皮吸收。氮酮及其复合应用系统对葛根素的促透机制是否与以上 3 个方面有关有待进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 张超, 吕华瑛. 正交试验法筛选骨平巴布膏的基质处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(4): 39.
- [2] 朱倩云, 李筱青, 李成网. 氮酮对如意金黄乳膏体外透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 24.
- [3] 张海燕, 程岚, 袁子民, 等. 山葛降脂分散片中葛根素在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 169.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 472.
- [5] 侯雪梅, 李国栋, 李卫华. 化学促渗剂及机制的探讨[J]. 上海医药, 2008, 29(5): 232.

[责任编辑 全燕]