

成纳米混悬剂-肝能滴丸，使其进一步溶解分散在滴丸基质中，增加理想中的分子分散状态的可能性。

实验结果显示，肝能滴丸纳米混悬剂的含有量均匀度为 7.04%，远低于肝能滴丸与其物理混合物，表明辅料的添加不能明显改变其分散状态，小且均匀的药物粒径才能有效增加肝能滴丸的均匀分散性。在稳定性实验中，肝能滴丸与其物理混合物在放置 90 d 时有明显大颗粒出现，而其纳米混悬剂保持较稳定的胶体状态，可能是波棱瓜子总木脂素纳米粒均一的粒径可以克服原粉入药粒径分布不均问题，减少奥斯特瓦尔德熟化现象的产生，增加滴丸的物理稳定性，同时粒径小的特点也避免了药物因冷凝或溶剂蒸除后基质对药物的溶解度下降、析出聚集成团等缺点。因此，本实验结果在一定程度上论证了上述猜想，表明肝能滴丸纳米混悬剂有望成为一种高效且可长期保持稳定的滴丸。

参考文献：

[1] 李 莉,袁海龙,吴 勤,等. 肝能滴丸治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(9): 788-790.

[2] 王建明. 分散体系理论在制剂学中的应用[M]. 北京: 北京

医科大学-中国协和医科大学联合出版社, 1995: 212-233.

[3] 曾德惠, 曾 志. 固体分散剂型胶囊栓与滴丸剂的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(2): 104-106.

[4] Majerik V, Charbit G, Badens E, *et al.* Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation[J]. *J Supercrit Fluid*, 2007, 40(1): 101-110.

[5] Rao G C, Kumar M S, Mathivanan N, *et al.* Nanosuspensions as the most promising approach in nanoparticulate drug delivery systems[J]. *Pharmazie*, 2004, 59(1): 5-9.

[6] 沈 刚, 李娟娟, 程 玲. 等. pH 依赖的溶解-沉淀法联合高压均质技术制备波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2153-2158.

[7] 李扬秋, 崔升森, 邢占磊. 穿心莲内酯滴丸的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2381-2383.

[8] 王治平, 孟祥平, 樊 化, 等. 鼻渊滴丸的制备研究[J]. 中成药, 2006, 28(1): 126-128.

[9] 俞 金, 崔佰吉, 张秀荣. 五味子滴丸成型工艺的研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(4): 326-329.

[10] 韩玉梅, 李正明, 袁海龙, 等. 肝能滴丸在鸭体内对鸭乙型肝炎病毒感染的治疗效果[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4): 43-44.

[11] 岳鹏飞, 王 勇, 万 晶, 等. 固体纳米晶体给药系统构建方法的研究进展[J]. 药学学报, 2012, 47(9): 1120-1127.

[12] 陈 莉, 汤 恣, 陆伟根. 纳米混悬剂粒径稳定性及其控制策略[J]. 世界临床药物, 2010, 31(4): 245-249.

当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用

赵婷婷^{1,2}, 张 彤^{2*}, 项乐源², 王红梅², 尹胜利²

(1. 上海健康医学院, 上海 200237; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要：目的 研究当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用。**方法** 以丹参酮Ⅱ_A、葛根素、人参皂苷 Rg₁ 为模型药物，测定这两种挥发油（0.5%、2%、5%）对小鼠离体皮肤的促透皮吸收作用。**结果** 当归、丁香挥发油对丹参酮Ⅱ_A 和人参皂苷 Rg₁ 的促透皮吸收作用相当，与对照组相比，其增透倍数为 2~17，前者对葛根素的促透皮吸收作用略大于后者。挥发油体积分数越高，渗透系数越大。**结论** 当归、丁香挥发油可作为天然透皮吸收促进剂。

关键词：当归；丁香；挥发油；丹参酮Ⅱ_A；葛根素；人参皂苷 Rg₁；促透皮吸收作用

中图分类号：R969.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2016)09-1923-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.010

Percutaneous permeability enhancement of volatile oils from *Angelica sinensis* and *Eugenia caryophyllata*

收稿日期：2016-04-19

基金项目：上海健康医学院（YX2016-05）

作者简介：赵婷婷（1982—），女，硕士，助教，研究方向为中药药剂学。Tel: 13917355201, E-mail: zhaotingting_007@126.com

* 通信作者：张 彤（1972—），男，博士，教授，研究方向为中药制药及中药分析技术。Tel: 13512129873, E-mail: zhangtdmj@hotmail.com

ZHAO Ting-ting^{1,2}, ZHANG Tong^{2*}, XIANG Le-yuan², WANG Hong-mei², YIN Sheng-li²

(1. Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 200237, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: AIM To study the percutaneous permeability enhancement of volatile oils from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Eugenia caryophyllata* Thunb. **METHODS** With tanshinone II_A, puerarin and ginsenoside Rg₁ as model drugs, the two volatile oils' (0.5%, 2% and 5%) power in improving the percutaneous permeability of the model agents on *in vitro* mouse skins were determined. **RESULTS** *A. sinensis* and *E. caryophyllata* volatile oils displayed similar influence on tanshinone II_A and ginsenoside Rg₁, with the enhancing ratios being 2–17 times of the control group. But the former was slightly superior in helping the permeation of puerarin. The higher the volatile oil concentration brought forth the bigger enhancing coefficient. **CONCLUSION** *A. sinensis* and *E. caryophyllata* volatile oils can be the natural penetration enhancers.

KEY WORDS: *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels; *Eugenia caryophyllata* Thunb.; volatile oil; tanshinone II_A; puerarin; ginsenoside Rg₁; percutaneous permeability

在经皮给药系统中,皮肤是人体的天然屏障,阻碍药物进入体内,故如何保证足够量的药物透过皮肤进入体内而达到治疗剂量,是目前相关研究的重点。透皮吸收促进剂是能穿透皮肤,降低皮肤屏障功能,减小药物经皮透过阻力,增强药物经皮透过性的一类物质,为改善药物经皮吸收的首选方法^[1]。

中药挥发油促透皮吸收效果好,不良反应少,属于天然的透皮吸收促进剂,本身又具有一定的药理活性,可同时发挥促渗和治疗的双重作用^[2-3],一些挥发油的促渗效果比公认的促渗剂月桂氮酮还显著^[4-5]。因此,从中药挥发油中寻找高效安全的促渗剂已成为透皮给药领域的研究热点之一。本实验选择脂溶性的丹参酮II_A、水溶性的人参皂苷 Rg₁、以及性质介于两者之间的葛根素作为研究对象,评价中药当归、丁香挥发油的促透皮吸收效果。

丹参酮 II_A 又名丹参醌 II_A, 为唇形科植物丹参 *Salvia Miltiorrhiza* Bge. 的脂溶性成分,具有菲醌类的片状刚性结构,在水中几乎不溶,分子式 C₁₉H₁₈O₃, 相对分子质量 294.33, 具有抗菌消炎、活血化瘀、抗皮肤衰老等作用^[6]。人参皂苷 Rg₁ 为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的活性成分,属于三萜皂苷类,易溶于水,分子式 C₄₂H₇₂O₁₄, 相对分子质量 801.01, 具有广泛的药理作用,近年来发现其对皮肤老化、损伤有一定的治疗和修复作用^[6-7]。葛根素是豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 干燥根的主要成分,是一种异黄酮,分子式 C₂₁H₂₀O₉, 相对分子质量 416.38, 微溶于水,该类化合物有阻碍酪氨酸酶活性、抑制皮肤黑色素生成的作用^[8]。

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,而丁香为桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾。挥发油是这两种药材的主要活性部位之一,具有显著的透皮吸收促渗效果及自身透皮作用,于中药外用制剂中配伍应用^[9-10]。

1 仪器、材料与试剂

1.1 仪器 Aglient 1100 高效液相色谱仪,配置 VWD 检测器(美国 Aglient 公司); Hypersil ODS 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 大连依利特分析仪器有限公司); SK5200H 高频超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); FA-1004N 电子天平(上海天平仪器厂); TT-06 透皮吸收仪(天津矽新科技有限公司)。

1.2 药材及试剂 当归、丁香(上海养和堂中药饮片有限公司),经上海中医药大学教学实验中心尹金龙实验师鉴定为正品。丹参酮 II_A (批号 110766-201406)、人参皂苷 Rg₁ (批号 110703-201201)、葛根素(批号 110752-201011)对照品(中国食品药品检定研究院)。甲醇为色谱纯(德国 Merck 公司)。昆明种小白鼠,雄性,体质量 18~22 g (普通级,上海斯莱克动物有限公司)。所用试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 丹参酮 II_A 体外透皮实验

2.1.1 色谱条件 色谱柱以十八烷基硅烷键合硅胶为填料(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 以甲醇-水(80:20)为流动相; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 270 nm; 进样量 20 μL^[11-12]。在此条件下,丹参酮 II_A 色谱峰和样品中其他组分色谱峰基线分离,

分离度大于1.5。按丹参酮Ⅱ_A峰计,理论塔板数在3 000以上。

2.1.2 专属性试验 取制备好的离体鼠皮,固定于Franz扩散池与接收池之间,按照离体透皮试验要求,将其在装置上稳定2 h(不添加样品),取接收液(无水乙醇:PEG400:生理盐水=5:2:3)^[13],过0.45 μm微孔滤膜,取续滤液20 μL,在“2.1.1”项色谱条件下测定,发现在丹参酮Ⅱ_A出峰处无吸收,即离体鼠皮对其分析无影响。具体见图1。

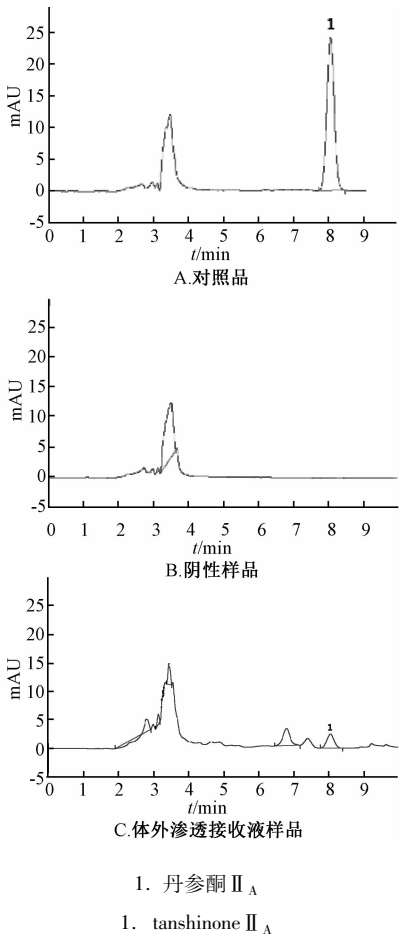


图1 丹参酮Ⅱ_AHPLC 色谱图

Fig.1 HPLC chromatograms of tanshinone II_A

2.1.3 标准曲线 精密称取丹参酮Ⅱ_A对照品6.12 mg,置于10 mL棕色量瓶中,无水乙醇溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液,精密移取1 mL置于25 mL棕色量瓶中,无水乙醇稀释至刻度,作为对照品溶液。吸取5、4、2、1、0.5、0.2 mL,置于10 mL棕色量瓶中,接收液(无水乙醇:PEG400:生理盐水=5:2:3)稀释成12.24、9.792、4.896、2.448、1.224、0.489 6 μg/mL对照品溶液。吸取20 μL,在“2.1.1”项色谱条件下

测定,以峰面积为纵坐标(Y),丹参酮Ⅱ_A质量浓度(μg/mL)为横坐标(X)绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 101.35X - 13.413$ ($r = 0.999\ 8$),在0.009 792~0.244 8 μg范围内线性关系良好。

2.1.4 回收率试验 取高、中、低3个不同质量浓度的对照品溶液,0.45 μm微孔滤膜滤过,取20 μL,在“2.1.1”项色谱条件下测定,测得丹参酮Ⅱ_A平均回收率为99.90% (RSD=2.4%)。

2.2 人参皂苷Rg₁体外透皮实验

2.2.1 色谱条件 色谱柱以十八烷基硅烷键合硅胶为填料,迪马柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);以乙腈-0.05%磷酸(27:73)为流动相;体积流量1 mL/min;检测波长203 nm;进样量20 μL^[14-15]。在此条件下,人参皂苷Rg₁色谱峰和样品中其他组分的色谱峰基线分离,分离度大于1.5。按人参皂苷Rg₁峰计,理论塔板数在3 000以上。

2.2.2 专属性试验 除接受液为生理盐水外,其余同“2.1.2”项,发现在人参皂苷Rg₁出峰处无吸收,即离体鼠皮对其分析无影响。具体见图2。

2.2.3 标准曲线 精密称取人参皂苷Rg₁对照品6.40 mg,置于10 mL棕色量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液,移取适量置于10 mL棕色量瓶中,甲醇稀释成128、64、51.2、25.6、20.48、10.24、5.12 μg/mL对照品溶液。吸取20 μL,在“2.1.1”项色谱条件下测定,以峰面积为纵坐标(Y),人参皂苷Rg₁质量浓度(μg/mL)为横坐标(X)绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 5.775\ 3X + 1.087\ 7$ ($r = 0.999\ 9$),在0.102 4~2.56 μg范围内线性关系良好。

2.2.4 回收率试验 精密吸取64 μg/mL对照品溶液5、1、0.5 mL,置于10 mL量瓶中,生理盐水定容至刻度,0.45 μm微孔滤膜滤过,取20 μL,在“2.2.1”项色谱条件下测定,测得人参皂苷Rg₁平均回收率为110.5% (RSD=0.73%)。

2.3 葛根素体外透皮实验

2.3.1 色谱条件 色谱柱以十八烷基硅烷键合硅胶为填料,依利特柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);以甲醇-水(25:75)为流动相;体积流量1 mL/min;检测波长250 nm;进样量20 μL^[16]。在此条件下,葛根素色谱峰和样品中其他组分的色谱峰基线分离,分离度大于1.5。按葛根素峰计,理论塔板数在3 000以上。

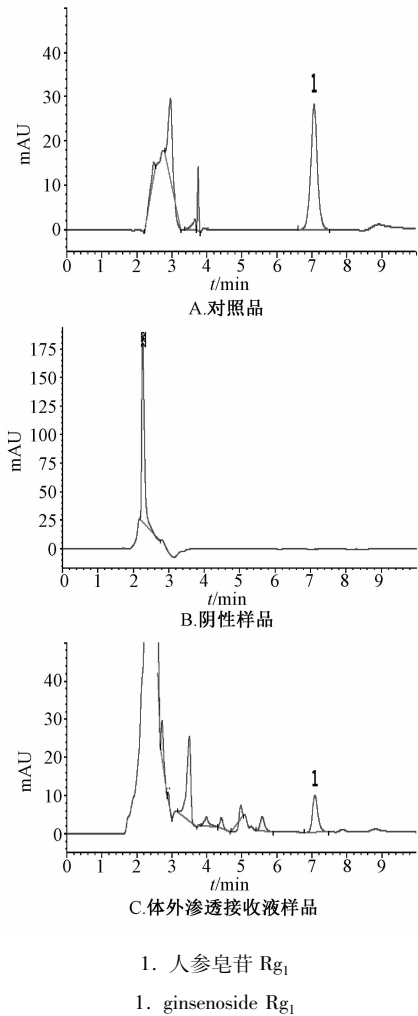


图2 人参皂苷 Rg_1 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of ginsenoside Rg_1

2.3.2 专属性试验 除接收液为 PEG400-生理盐水 (1:4) 外,其余同“2.1.2”项,发现在葛根素出峰处无吸收,即离体鼠皮对其分析无影响。具体见图3。

2.3.3 标准曲线 精密称取葛根素对照品 5.60 mg,置于 10 mL 棕色量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液,移取适量置于 10 mL 棕色量瓶中,甲醇稀释成 44.8、33.6、22.4、11.2、5.6、4.48、2.24、1.12、0.56、0.224 $\mu\text{g/mL}$ 对照品溶液。吸取 20 μL ,在“2.1.1”项色谱条件下进行测定,以峰面积为纵坐标 (Y),葛根素质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$) 为横坐标 (X) 绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 77.729X + 1.1586$ ($r = 0.9994$),在 0.00448 ~ 0.896 μg 范围内线性关系良好。

2.3.4 回收率试验 精密吸取 44.8 mg/mL 对照

1926

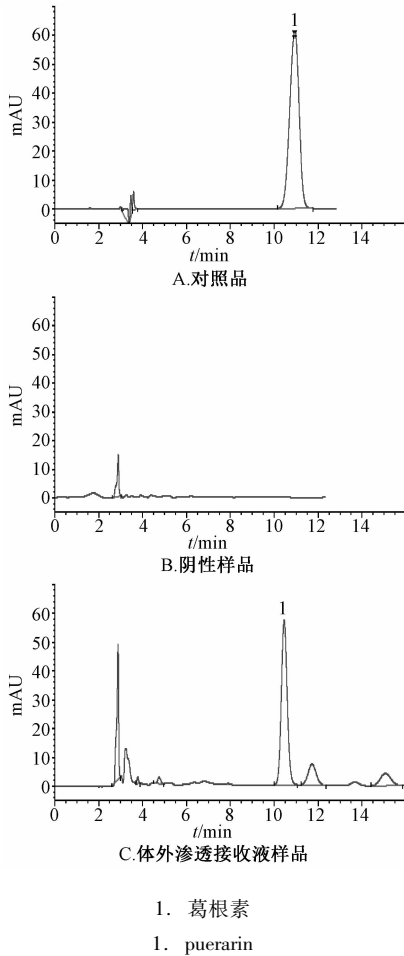


图3 葛根素 HPLC 色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of puerarin

品溶液 5、1、0.5 mL,置于 10 mL 量瓶中,PEG400-生理盐水 (1:4) 定容至刻度,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取 20 μL ,在“2.3.1”项色谱条件下测定,测得葛根素平均回收率为 99.45% ($RSD = 1.69\%$)。

2.4 体外透皮吸收实验

2.4.1 小鼠离体皮肤的制备 将雄性小鼠断颈处死,电动剃毛刀立刻剔除腹部鼠毛,取下皮肤,平铺于干净的玻璃板上,角质层朝下,镊子剔除皮下脂肪组织及黏连物,生理盐水反复冲洗干净,密封冷冻于 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存,在一周内使用。每次实验前,目视检查鼠皮的完整性,如有破损则不使用。

2.4.2 实验数据测定 向体外透皮吸收仪中加入适量水,开启电源和恒温槽磁力搅拌,设定温度为 $(32 \pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$,将新鲜小鼠离体皮肤固定于改良 Franz 扩散池进行实验,真皮面向接受液。将供给药物放入供给池中,向接受池内注入 5 mL 接受液,放入透皮吸收仪中,设定接受池搅拌速度为

400 r/min。15 min 后开始计时, 计为 0 min, 分别于 0、1、2、4、6、8、12 h 时取样, 每次取样时向接受池中补充等量接受液, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, HPLC 法测得样品的药物含量。

按式 1 计算药物的累积渗透量 Q 。

$$Q = (C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V) / A \quad (1)$$

其中, C_n 是第 n 个取样点的药物含量, V_0 为接受液总体积, C_i 为第 i 个取样点的药物含量, V 为每次取样体积, A 为有效扩散面积。

以累积渗透量 Q 对时间作曲线, 得到渗透动力学曲线, 并对其直线部分进行回归, 求出直线斜率 dQ/dt , 按式 2、3 分别计算药物的稳态渗透速率 J [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$] 及渗透系数 P (cm/h)。

$$J = dQ/dt \quad (2) \quad P = J/C_0 \quad (3)$$

表 1 挥发油对丹参酮 II_A 的促透皮吸收作用 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 1 Percutaneous permeability of volatile oils on tanshinone II_A ($\bar{x} \pm s, n=3$)

时间/h	累积渗透量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$					
	对照组	2% 当归挥发油	5% 当归挥发油	对照组	2% 丁香挥发油	5% 丁香挥发油
0	0.38 ± 0.22	0.56 ± 0.26	0.76 ± 0.35	0.32 ± 0.04	0.76 ± 0.05	0.91 ± 0.23
1	1.38 ± 0.65	5.48 ± 0.80	3.51 ± 0.33	1.12 ± 0.34	3.57 ± 0.27	4.27 ± 1.00
2	3.03 ± 1.23	11.67 ± 1.65	12.28 ± 1.92	2.62 ± 0.63	8.86 ± 0.85	12.58 ± 1.58
4	4.41 ± 1.30	24.48 ± 1.15	22.30 ± 3.29	5.74 ± 1.32	16.28 ± 1.48	26.55 ± 1.46
6	6.80 ± 1.49	38.30 ± 3.30	35.27 ± 5.14	8.95 ± 2.02	24.07 ± 2.27	39.93 ± 2.23
8	12.61 ± 2.04	50.97 ± 3.87	50.32 ± 6.33	12.60 ± 3.31	30.15 ± 3.19	53.11 ± 3.61
$Q-T$	$Q=2.004T-2.110$	$Q=5.683T+1.943$	$Q=6.666T-1.976$	$Q=1.563T-0.289$	$Q=3.767T+0.818$	$Q=6.723T-0.622$

表 2 促透皮吸收作用参数 (丹参酮 II_A)

Tab. 2 Parameters of percutaneous permeability (tanshinone II_A)

促渗剂	稳态渗透速率/ [$\mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2 \cdot \text{h})^{-1}$]	渗透系数/ ($\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$)	增透倍数
对照组	2.004	14	—
2% 当归挥发油	5.683	40	2.86
5% 当归挥发油	6.666	47	3.36
对照组	1.563	16	—
2% 丁香挥发油	3.767	38	2.38
5% 丁香挥发油	6.723	65	4.06

注: 增透倍数为当归或丁香挥发油与相应对照组渗透系数的比值

表 3 挥发油对人参皂苷 Rg₁ 的促透皮吸收作用 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 3 Percutaneous permeability of volatile oils on ginsenoside Rg₁ ($\bar{x} \pm s, n=3$)

时间/h	累积渗透量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$				
	对照组	2% 当归挥发油	5% 当归挥发油	对照组	2% 丁香挥发油
0	0	0	0	0	0
1	0	1.65 ± 0.09	2.85 ± 0.58	0	0.39 ± 0.68
2	0	2.64 ± 0.27	6.06 ± 1.16	1.17 ± 0.65	4.95 ± 1.20
4	0.38	4.48 ± 0.58	11.33 ± 0.84	4.45 ± 0.37	8.22 ± 1.33
6	0.89	8.36 ± 0.86	16.62 ± 2.81	7.81 ± 0.91	11.53 ± 2.05
8	1.42	11.72 ± 0.33	25.91 ± 3.79	11.95 ± 0.81	19.43 ± 0.94
$Q-T$	$Q=0.189T-0.263$	$Q=1.432T-0.286$	$Q=3.118T-0.622$	$Q=1.541T-1.143$	$Q=2.354T-0.765$

其中, C_0 为给药池初始含有量。

2.5 当归、丁香挥发油对丹参酮 II_A 的促透皮吸收作用

2.5.1 供给液配制 精密称取丹参酮 II_A (含有量 80%) 10 mg, 加入 50% 乙醇制成 1 mg/mL 溶液。

2.5.2 含不同体积分数挥发油的丹参酮 II_A 溶液配制 在丹参酮 II_A 溶液中加入 2%、5% 的当归、丁香挥发油 (自制, 并用 GC 法建立了当归挥发油的指纹图谱以及丁香挥发油中丁香酚含有量的测定方法), 超声乳化 30 min, 即得。

2.5.3 接受液配制 按无水乙醇-PEG400-生理盐水 5:2:3 比例配制接受液。

2.5.4 实验结果 见表 1~2 (对照组为“2.5.1”项下供给液)。

2.6 当归、丁香挥发油对人参皂苷 Rg₁ 的促透皮吸收作用

2.6.1 供给液配制 精密称取人参皂苷 Rg₁ (含有量 92%) 适量, 加水配制成 5 mg/mL 人参皂苷 Rg₁ 溶液。

2.6.2 含不同体积分数挥发油的人参皂苷 Rg₁ 溶液配制 在人参皂苷 Rg₁ 溶液中加入 2%、5% 的当归、丁香挥发油, 超声乳化 30 min, 即得。

2.6.3 接受液配制 以生理盐水配制接受液。

2.6.4 实验结果 见表 3~4 (对照组为“2.6.1”项下供给液)。

表 4 促透皮吸收作用参数 (人参皂苷 R_{g_1})
Tab. 4 Parameters of percutaneous permeability (ginsenoside R_{g_1})

促渗剂	稳态渗透速率/ [$\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}$]	渗透系数/ ($\text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$)	增透倍数
对照组	0.189	0.4	—
2% 当归挥发油	1.432	3.0	7.5
5% 当归挥发油	3.118	6.5	16.3
2% 丁香挥发油	1.541	3.2	8.0
5% 丁香挥发油	2.354	4.9	12.3

注：增透倍数为当归或丁香挥发油与相应对照组渗透系数的比值

表 5 挥发油对葛根素的促透皮吸收作用 ($\bar{x}\pm s, n=3$)
Tab. 5 Percutaneous permeability of volatile oils on puerarin ($\bar{x}\pm s, n=3$)

时间/h	累积渗透量/($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)						
	对照组	0.5% 当归挥发油	2% 当归挥发油	5% 当归挥发油	0.5% 丁香挥发油	2% 丁香挥发油	5% 丁香挥发油
0	0	0	0	0	0.84±0.57	0.10±0.17	0
1	1.84±0.08	5.79±0.54	10.48±2.45	15.92±5.61	3.82±1.69	4.54±1.09	8.76±2.11
2	3.80±0.42	12.27±1.62	22.07±4.68	34.32±3.91	9.18±2.28	10.65±0.88	18.58±3.87
4	7.89±0.91	25.27±5.52	46.43±6.81	77.05±11.45	17.53±4.43	22.02±0.81	37.11±5.56
6	12.81±0.71	37.86±7.20	69.88±9.36	116.02±1.68	25.16±4.91	32.94±1.62	57.25±6.50
8	17.41±1.28	53.49±9.13	96.82±11.62	160.42±0.60	35.06±5.12	45.30±1.06	78.45±6.97
$Q-T$	$Q=2.195T-0.595$	$Q=6.651T-1.638$	$Q=12.117T-4.069$	$Q=20.248T-11.173$	$Q=4.278T-3.451$	$Q=5.675T-2.669$	$Q=9.795T-1.617$

表 6 促透皮吸收作用参数 (葛根素)
Tab. 6 Parameters of percutaneous permeability (puerarin)

促渗剂	稳态渗透速率/ [$\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}$]	渗透系数/ ($\text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$)	增透倍数
对照组	2.195	4.8	—
0.5% 当归挥发油	6.651	14.4	3.00
2% 当归挥发油	12.117	26.2	5.46
5% 当归挥发油	20.248	43.8	9.13
0.5% 丁香挥发油	4.278	9.3	1.94
2% 丁香挥发油	5.675	12.3	2.56
5% 丁香挥发油	9.795	21.2	4.42

注：增透倍数为当归或丁香挥发油与相应对照组渗透系数的比值

3 小结与讨论

本实验采用改良 Franz 扩散池法,考察当归、丁香挥发油对丹参酮 II_A 、葛根素、人参皂苷 R_{g_1} 的促透皮吸收作用,发现其均可促进 3 种模型药物的透皮吸收,而且挥发油体积分数越高,渗透系数越大。当归、丁香挥发油对丹参酮 II_A 和人参皂苷 R_{g_1} 的促透皮吸收作用相当,并且前者对葛根素的促透皮吸收作用略大于后者。由此推测,当归挥发油这一作用机制可能与其能破坏角质层,使细胞间隙增大,利于药物渗透有关^[17],而丁香挥发油中

1928

2.7 当归、丁香挥发油对葛根素的促透皮吸收作用

2.7.1 饱和水溶液配制 称取葛根素适量,加水配制成饱和溶液,充分振摇,静置,取上清液。

2.7.2 含不同体积分数挥发油的葛根素溶液配制 在葛根素溶液中加入 0.5%、2%、5% 的当归、丁香挥发油,超声乳化 30 min,即得。

2.7.3 接受液配制 按聚乙二醇 400-生理盐水 1:4 比例配制接受液。

2.7.4 实验结果 见表 5~6 (对照组为“2.7.1”项下饱和水溶液)。

主要成分丁香酚类化合物可以使蛋白质变性,能够影响细胞膜磷脂,从而改变细胞膜磷脂的渗透性^[2]。

本实验选择脂溶性的丹参酮 II_A 、水溶性的人参皂苷 R_{g_1} 以及性质介于两者之间的葛根素作为研究对象,可分别代表 3 类不同理化性质的活性成分,较以单一成分评价中药挥发油的促透皮吸收作用更为合理。药物经皮吸收特性常受药物、剂型和皮肤 3 方面因素的影响,其中药物理化性质是影响其在皮肤内渗透速率的重要因素。另外,以上 3 种模型药物均具有较强的生理活性,在皮肤老化和损伤方面有一定的治疗和修复作用^[6-8],是评价促透皮吸收作用的理想模型药物。同时,采用 HPLC 法建立了体外透皮实验,专属性试验表明,小鼠离体皮肤对模型分析无影响;回收率试验显示,空白接受液对模型药物回收率影响较小。

综上所述,本实验为从芳香性中药中筛选天然透皮吸收促进剂提供了实验依据,将当归、丁香挥发油进一步开发成用于中药外用制剂或护肤品的透皮吸收促进剂具有较好的前景。但两者作为透皮吸收促进剂使用时,是否可与被促透皮吸收药物产生协同作用,后续将通过在体实验作进一步探讨。

参考文献:

[1] 崔福德. 药剂学[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 549.

[2] 戴 娟, 季巧遇. 中药挥发油类透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(6): 121-124.

[3] 赵 茜, 李伟泽, 程玉钊, 等. 几种挥发油对黄藤素透皮给药的促渗作用研究[J]. 应用化工, 2016, 45(1): 186-189.

[4] 付文艳, 杨维旭, 翁高雅, 等. 高山红景天挥发油对盐酸小檗碱体外透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2013, 35(5): 1101-1104.

[5] 张 寒, 张 彦, 孙艳平, 等. 几种中药挥发油对祛痘凝胶中连翘苷的促渗作用比较研究[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1979-1982.

[6] 王红丽, 吴 铁, 吴志华, 等. 人参皂苷、丹参酮和川芎嗪抗小鼠皮肤衰老作用研究[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(5): 525-527.

[7] 吴纪凯. 人参皂苷抗小鼠皮肤衰老的实验研究与分析[J]. 泰山医学院学报, 2015, 36(4): 424-425.

[8] 王 震, 何含杰. 中药野葛的药理作用和临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(24): 52-54.

[9] 吴叶鸣, 陈 军, 刘 培, 等. 羟丙基- β -环糊精包合对当归挥发油透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2636-2641.

[10] 罗红梅, 马云淑, 黄金娥, 等. 丁香挥发油对磷酸川芎嗪贴剂的经皮促渗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 40-43.

[11] 陆晓红, 刘建平, 赵 华, 等. 丹参酮脂质传递体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中成药, 2005, 27(9): 1000-1003.

[12] 李 翔, 刘阪阳, 马建丽, 等. HPLC 法测定丹藤颗粒中丹参酮Ⅱ_A 的含量[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 314-315.

[13] 马树人, 钟天耕, 于筛成, 等. 复合透皮吸收促进剂对丹参酮透皮作用研究[J]. 中成药, 2000, 22(11): 749-752.

[14] 白志华, 方晓玲. 三七总皂苷中人参皂苷 R_{g1} 体外透皮吸收的实验研究[J]. 中成药, 2006, 28(5): 639-641.

[15] 汪琛媛, 刘翠荣, 陈永兰, 等. HPLC 法测定骨刺宁片中人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_e 含量[J]. 安徽医药, 2012, 16(7): 913-914.

[16] 郭建民, 李素梅. 高效液相色谱法测定复方葛根透皮贴剂中葛根素的含量[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 1-2.

[17] 张 京. 当归、丁香挥发油透皮特性及促透皮吸收作用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2009.

Kalman 滤波-分光光度法评价栀子缓释片的体外释放

黎丹奇¹, 杜守颖^{1*}, 陆 洋^{1*}, 郭懿望¹, 马诗瑜², 李鹏跃¹
(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 采用 Kalman 滤波-分光光度法对栀子缓释片体外释放行为进行评价。方法 基于栀子提取物的紫外光谱, 计算栀子缓释片中标准化学成分组在不同时间点的累积释放度, 对 DPPH 法所得释放曲线及其拟合方程进行相似性比较。结果 化学成分组体外释放曲线接近于 Ritger-Peppas 模型, 为扩散-溶蚀混合机制。而且, r 为 0.995 3, f_2 为 54.770 8, 具有良好的相似性。结论 该方法可用于评价栀子缓释片的体外释放行为。
关键词: 栀子缓释片; 体外释放; Kalman 滤波-分光光度法; DPPH
中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)09-1929-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.011

Evaluation of *in-vitro* release of Zhizi Sustained-release Tablets by Kalman filtering UV spectrophotometry

收稿日期: 2015-06-11
基金项目: 国家重大新药创制 (2012ZX09103201-017); 北京市科技新星计划资助 (xx2015A048)
作者简介: 黎丹奇 (1992—), 女, 硕士生, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: LDQLQJY@163.com
* **通信作者:** 杜守颖 (1960—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究。Tel: (010) 84738615, E-mail: dushouying@263.net
陆 洋 (1981—), 男, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究。Tel: (010) 84738615, E-mail: landocean28@163.com