

寒痹方离子导入液的体外透皮吸收性能评价

王晓颖, 于虹敏, 郭阳丽, 邱梁桢, 黄枚, 徐伟, 林羽*
(福建中医药大学药学院, 福州 350122)

[摘要] 目的:研究寒痹方离子导入液的透皮吸收性能,为该复方的临床应用提供研究基础。方法:利用紫外-可见分光光度法,分别在413 nm及232 nm处测定透皮接收液中生物碱类(以乌头碱计)和苷类(以芍药苷计)成分的含量。采用改良Franz扩散池,考察各促透剂组合及离子药透仪检测条件对药液中生物碱类和苷类成分的促渗透效果。结果:透皮促进剂组合选取氮酮1.2 mL,丙二醇0.4 mL,十二烷基硫酸钠1.6 g,甲基吡咯烷酮0.4 mL,油酸1.2 mL;生物碱类及苷类成分的24 h平均累积渗透量分别为15.84, 1 379.82 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,增渗倍数分别为1.77, 2.30倍;当离子药透仪电压为2.4 V,通电流30 min时,离子导入液中生物碱类和苷类成分的透过率20.74%和1.24%,增渗倍数分别为4.20, 5.17倍。结论:加入促透剂的寒痹方药液可以通过离子导入的方法促进其生物碱类和苷类成分的透皮吸收,有利于寒痹的局部治疗。

[关键词] 寒痹方; 离子导入; 透皮吸收; 乌头碱; 芍药苷; 生物碱类; 苷类

[中图分类号] R283.6; R284.1; R942; R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0006-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090006

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170215.0928.014.html>

[网络出版时间] 2017-02-15 9:28

Evaluation of *in Vitro* Percutaneous Absorption of Iontophoresis Fluid of Hanbi Prescription

WANG Xiao-ying, YU Hong-min, GUO Yang-li, QIU Liang-zhen, HUANG Mei, XU Wei, LIN Yu*
(School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate *in vitro* transdermal absorption properties of iontophoresis fluid of Hanbi prescription for providing basis for its clinical application. **Method:** UV-Vis spectrophotometry was adopted to determine contents of alkaloids and glycosides with 413 nm and 232 nm as detection wavelength, respectively. Improved Franz diffusion cell was employed, permeation efficiency of different penetration enhancer combination and testing conditions of ion penetration tester on contents of alkaloids and glycosides in iontophoresis fluid were evaluated. **Result:** The optimized combination of permeation enhancers was 1.2 mL of azone, 1.6 g of sodium dodecyl sulfate, 0.4 mL of methyl pyrrolidone, 0.4 mL of propylene glycol and 1.2 mL of oleic acid; under these conditions, the average cumulative osmotic quantity of alkaloids and glycosides from iontophoresis fluid of Hanbi prescription in 24 h were 15.84, 1 379.82 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, their increased permeation times were 1.77-fold and 2.30-fold over that without permeation enhancer, respectively. When the voltage of ion penetration tester was 2.4 V, the penetration rates of alkaloids and glycosides in iontophoresis fluid of Hanbi prescription were 20.74% and 1.24% in 30 min, and 4.20-fold and 5.17-fold over that without the permeation enhancers and iontophoresis. **Conclusion:** Iontophoresis can significantly improve transdermal absorption of alkaloids and glycosides in iontophoresis fluid of Hanbi prescription across skin, and it will be benefit for curing Hanbi symptom.

[收稿日期] 20161208(023)

[基金项目] 福建省康复技术协同创新中心项目(X2014012)

[第一作者] 王晓颖, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:13960704809, E-mail:wangxy623@yeah.net

[通讯作者] *林羽, 硕士, 教授, 从事中药制剂与质量控制研究, Tel:0591-22861980, E-mail:yulam@163.com

[Key words] Hanbi prescription; iontophoresis; transdermal permeation; aconitine; paeoniflorin; alkaloids; glycosides

寒痹方是福建中医药大学附属康复医院长期使用的临床验方,针对寒痹而设,由川乌、白芍、甘草等 6 味中药组成,具有温经散寒、祛风通络、除湿止痛之功效。该方的主要有效成分为生物碱类(乌头碱等)和苷类(芍药苷、甘草苷等)^[1]。由于乌头碱毒性较大,口服吸收后易对患者各器官产生毒副作用,而局部外用给药的方法可以增强疗效、减少毒副作用,因此,可以通过外用贴敷等形式解决乌头碱类成分的应用问题。中药离子导入是利用正负电极在人体外形成的直流电场,把药液中的有效成分导入体内,达到治疗疾病的目的^[2]。临床应用中,已将寒痹方制成成药液,利用布衬等载体贴敷于患者的寒痹患处,获得了一定的治疗效果,但应用过程中存在药液中有效成分利用率过低,透皮起效速度较慢等缺点,因此,将寒痹方制成离子导入液,通过离子药透仪的离子导入方法及透皮吸收促进剂的促透作用,将药液中成分有效地由皮肤表面直接导入患病部位,可提高局部组织中药物浓度,加快药物进入患病组织速度并延长药物局部作用时间,利于对四肢关节部位寒痹症的治疗,以期对寒痹症产生更好的治疗作用;且体外给药还可以减免口服用药产生的毒副作用。本实验以寒痹方中生物碱类(以乌头碱计)和苷类(以芍药苷计)成分为评价指标,研究氮酮等各种透皮促进剂组合对寒痹方体外透皮吸收的影响,考察离子药透仪的条件,为寒痹方离子导入液的临床使用提供实验基础。

1 材料

RYJ-6A 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司),TU-1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),MS105DU 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],PHS-3C 型酸度计(上海雷磁仪器厂),XN-LZYT-2014A 型离子药透仪(福州鑫诺医疗器械有限公司)。

寒痹方离子导入液(北京康仁堂药业有限公司,批号 20150820,由配方颗粒制成),乌头碱、芍药苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110720-200410,110736-201438,纯度均为 98%),氮酮、十二烷基硫酸钠、氨水、油酸和 1-甲基-2-吡咯烷酮(国药集团化学试剂有限公司),溴甲酚绿(上海三爱思试剂有限公司),试剂为化学纯或分析纯。

健康 SPF 级雄性裸鼠,体重(20 ± 2) g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号 SCXK(沪)2012-2002,经福建中医药大学伦理委员会批准,批准号[2017]福中医伦理审字(001)号。

2 方法与结果

2.1 生物碱类成分的含量测定

2.1.1 乌头碱对照品溶液的制备 精密称取乌头碱对照品适量,置于 100 mL 量瓶中,加三氯甲烷溶解并稀释至刻度,得 206 mg · L⁻¹ 乌头碱对照品溶液。

2.1.2 溴甲酚绿酸性染料的配制 称取乙酸钠 27.16 g,加水 900 mL 使其溶解,用冰乙酸调节 pH 6.01,加水至 1 L,备用。取溴甲酚绿 100 mg,用 0.05 mol · L⁻¹ 氢氧化钠溶液 3.5 mL 溶解,加入 pH 6.01 的乙酸-乙酸钠缓冲液至 200 mL,过滤,取滤液,备用^[3]。

2.1.3 供试品溶液的制备 样品用氨水调 pH 9,用三氯甲烷萃取 2 次,每次 40 mL,合并三氯甲烷层,挥干,加三氯甲烷 20 mL 使溶解,放入分液漏斗中,加入溴甲酚绿染料 10 mL,充分振摇,静置 1 h,将三氯甲烷层蒸干,残渣用三氯甲烷溶解并定容至 10 mL,即得。

2.1.4 最大吸收峰位的确定 取溴甲酚绿与乌头碱形成离子对的三氯甲烷溶液,照紫外分光光度法在 200 ~ 500 nm 扫描,其最大吸收峰位在 413 nm 处,而阴性对照处方在该波长处基本无吸收,故选择乌头碱检测波长 413 nm。

2.1.5 标准曲线及线性关系考察 精密量取乌头碱对照品溶液 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2, 1.4 mL, 分别置于分液漏斗中,加三氯甲烷至 20 mL。各加入溴甲酚绿染料(pH 6.01) 10 mL,充分振摇,静置 1 h,所得三氯甲烷层蒸干,残渣用三氯甲烷溶解并定容至 10 mL。于 413 nm 处分别测定吸光度 A。以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0289X - 0.0037$ ($r = 0.9994$),结果表明乌头碱在 4.1 ~ 24.7 mg · L⁻¹ 与 A 的线性关系良好。

2.1.6 精密度试验 精密吸取 12.3 mg · L⁻¹ 乌头碱对照品溶液适量,按 2.1.5 项下方法重复测定 6 次,结果 A 的 RSD 1.0%。

2.1.7 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液,按 2.1.5 项下方法测定 A,连续测定 3 d,计算 RSD

1.9%,表明供试品溶液在 3 d 内稳定。

2.1.8 回收率试验 分别向 1.2 mL 透皮接收液(乌头碱质量浓度 $16.98 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 6$)中加入质量浓度 $205 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌头碱对照品溶液 0.1 mL,按 2.1.5 项下方法测定,计算乌头碱平均回收率 95.86%,RSD 1.6%。

2.2 苷类成分的含量测定

2.2.1 芍药苷对照品溶液的制备 精密称取芍药苷对照品适量,置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,得 $208 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 芍药苷对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取透皮接收液,加生理盐水稀释,过 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜,即得。

2.2.3 最大吸收峰位的确定 取芍药苷对照品溶液,于 200 ~ 500 nm 进行全波长扫描,结果发现最大吸收峰位在 232 nm 处,而阴性对照处方在此波长处基本无干扰,故选择芍药苷检测波长 232 nm。

2.2.4 标准曲线及线性关系考察 精密吸取一定体积的芍药苷对照品溶液,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度为 8.4, 12.6, 15.8, 16.8, 21.0, 25.2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 系列对照品溶液,于 232 nm 处测定 A ,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0283X + 0.0161$ ($r = 0.9997$),线性范围 8.4 ~ 25.2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2.5 精密度试验 精密吸取 15.8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 芍药苷对照品溶液适量,按 2.2.4 项下方法重复测定 6 次,计算 RSD 0.6%。

2.2.6 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液,按 2.2.4 项下方法连续 3 d 测定 A ,计算 RSD 1.4%,表明供试品溶液在 3 d 内稳定。

2.2.7 回收率试验 分别向 1.5 mL 透皮接收液(芍药苷质量浓度 $21.27 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $n = 6$)中加入质量浓度 $210 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 芍药苷对照品溶液 0.15 mL,按 2.2.4 项下方法测定,计算芍药苷平均回收率 102.01%,RSD 1.4%。

2.3 样品的制备 将按寒痹方配伍的中药配方颗粒粉碎成细粉,用 40% 乙醇搅拌使溶解,按设定的处方工艺加入不同配比的促透剂,每个处方配制 30 mL,备用。

2.4 离体鼠皮的制备 裸鼠脱颈处死,取背皮,剥离皮下脂肪和筋膜,用生理盐水清洗干净,置于冰箱中, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻保存,备用。

2.5 透皮接收液的选择 为模拟皮下生理环境,选择生理盐水为接收液。

2.6 透皮吸收试验 采用改良 Franz 扩散池,透皮

扩散面积 2.8 cm^2 ,接收室体积 6.5 mL。取解冻并处理好的裸鼠皮,用生理盐水洗净,仔细检查确定皮肤表面无破损后,分别置于扩散池的供给室与接收室之间,固定,角质层朝向供给室。将接收室内注满生理盐水作为接收液,排除气泡,将安装好的扩散池置于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 恒温水浴中磁力搅拌,磁力搅拌器的搅拌速度 $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,在供给池中加入生理盐水 1 mL,0.5 h 后将供给室中的生理盐水吸干,弃去接收室中的接收液并重新注入新的接收液,排除气泡。将供给室内加入准备好的含不同透皮促进剂组合的样品 1 mL,试验开始后 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 后取出全部接收液,每次取样后立即补同温度等体积的生理盐水,排除气泡后继续试验,同法用 40% 乙醇 1 mL 作空白对照。

取出的接收液经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,在 232 nm 处测定苷类成分的 A ,计算药物浓度,以苷类含量(以芍药苷计)计算单位面积累积渗透量(Q)。测完苷类成分含量的样品合并后按 2.1 项下方法测定生物碱类成分(以乌头碱计)的含量。

$$Q = \sum C_n V/A; \sum C_n = C_2 + C_4 + C_6 + \dots + C_j$$

式中 A 为接收室面积, V 为接收液体积, j 为接收液取样时间点。将芍药苷的 Q 对时间 t 进行线性拟合,得透皮释药动力学方程,其斜率即为芍药苷透皮速率。由于寒痹方中成分较复杂,有脂溶性成分的乌头碱、水溶性成分的苷类等,多种促透剂组合能够增加对复杂成分的促透作用,以保证复方疗效^[4]。促透剂组合(氮酮、丙二醇、十二烷基硫酸钠、甲基吡咯烷酮及油酸)分别从影响皮肤细胞磷脂排列而形成促透通道、增加药物在角质层中的溶解度和分配性、增加药物溶解性、增加皮肤角质层水化作用和细胞间双层膜的流动性以及增加细胞间磷脂的流动性来综合实现对寒痹方药液中各种成分的促透作用^[5-7]。在前期试验基础上,选择氮酮、丙二醇、十二烷基硫酸钠、甲基吡咯烷酮及油酸用量为考察因素,通过正交试验优选促透剂组合。由于寒痹方主要成分为生物碱类和苷类,按处方配比及有效成分含量设定权重进行综合评分,其中 $Q_{\text{生物碱类}}$, $Q_{\text{苷类}}$ 和苷类成分渗透速率(J)的权重依次为 45%, 20% 和 35%。正交试验安排及结果见表 1,方差分析见表 2。

由直观分析可知,各因素对促透作用的影响顺序为 $A > C > E > D > B$ 。以极差最小的 B 因素为误差项进行方差分析,结果发现因素 A 具有显著性影响,其他因素均无显著性差异。综合考虑,透皮促进

表 1 寒痹方促透剂筛选的正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of transdermal enhancers in Hanbi prescription

No.	A 氮酮 /mL	B 丙二醇 /mL	C 十二烷基 硫酸钠/g	D 甲基吡咯 烷酮/mL	E 油酸 /mL	$Q_{\text{生物碱类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$Q_{\text{苷类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{\text{苷类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	综合 评分
1	0.2	0.4	0.4	0.2	0.4	4.13	95.28	2.01	21.62
2	0.2	0.8	0.8	0.4	0.8	4.24	890.12	26.04	189.05
3	0.2	1.2	1.2	0.6	1.2	5.38	821.79	27.45	176.39
4	0.2	1.6	1.6	0.8	1.6	5.56	970.94	31.42	207.69
5	0.4	0.4	0.8	0.6	1.6	5.02	681.44	19.87	145.50
6	0.4	0.8	0.4	0.8	1.2	4.53	716.74	16.59	151.19
7	0.4	1.2	1.6	0.2	0.8	4.85	967.17	31.70	206.71
8	0.4	1.6	1.2	0.4	0.4	5.07	803.5	27.32	172.54
9	0.8	0.4	1.2	0.8	0.8	16.23	1 129.67	34.93	245.46
10	0.8	0.8	1.6	0.6	0.4	18.95	879.92	31.70	195.61
11	0.8	1.2	0.4	0.4	1.6	15.51	1 044.26	30.65	226.56
12	0.8	1.6	0.8	0.2	1.2	17.41	1 125.02	34.60	244.95
13	1.2	0.4	1.6	0.4	1.2	15.94	1 382.89	47.60	300.41
14	1.2	0.8	1.2	0.2	1.6	11.21	1 225.09	36.53	262.85
15	1.2	1.2	0.8	0.8	0.4	10.64	1 077.82	32.35	231.67
16	1.2	1.6	0.4	0.6	0.8	11.17	919.87	25.54	197.94

注:综合评分 = $Q_{\text{生物碱类}} \times 45\% + Q_{\text{苷类}} \times 20\% + J_{\text{苷类}} \times 35\%$ 。

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	MS	F	P
A	26 812.304	8 937.435	11.088	<0.05
B(误差)	2 418.202	806.067		
C	14 133.669	4 711.223	5.845	>0.05
D	5 056.760	1 685.587	2.091	>0.05
E	10 102.464	3 367.488	4.178	>0.05

注: $F_{0.05}(3,3) = 9.28$ 。

剂组合选取氮酮 1.2 mL,丙二醇 0.4 mL,十二烷基硫酸钠 1.6 g,甲基吡咯烷酮 0.4 mL,油酸 1.2 mL。

2.7 验证试验 按 2.3 项下方法制作 3 批含最佳透皮促进剂组合的寒痹方样品溶液,按 2.6 项下方法进行透皮验证性试验,按 2.1 和 2.2 项下方法测定,以未加促透剂的处方、只加氮酮 1.2 mL 的处方以及经济处方(加氮酮 1.2 mL,其他种类透皮促进剂选取正交试验中最小量)作对比,见表 3。结果表明优选的处方对寒痹方中生物碱类成分和苷类成分的促渗透效果较好,生物碱类和苷类成分的 $Q_{24\text{h}}$ 平均值分别为 15.84,1 379.82 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$,增渗倍数分别为 1.77,2.30 倍,表明优选的透皮促进剂组合稳定可行。

2.8 离子药透仪条件考察 将含最佳促透剂组合的寒痹方药液进行离子药透仪参数和通电时间的考察。将电流加于透皮扩散池的裸鼠皮肤上,其中正电极贴敷接触于加了药液的皮肤上,负电极插入扩散池内。人体能接受的电压需 $\leq 5\text{ V}$,电流强度需 \leq

表 3 寒痹方促透剂筛选的验证试验分析

Table 3 Verification test of Hanbi prescription with optimized transdermal enhancers

样品	$Q_{\text{生物碱类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$Q_{\text{苷类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J_{\text{苷类}}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	增渗倍数/倍	
				生物碱类	苷类
未加促透剂	8.96	598.93	15.05	-	-
只加氮酮 1.2 mL 处方	11.32	679.40	18.53	1.26	1.13
经济处方	14.61	1 081.90	30.97	1.63	1.81
13 号处方	15.34	1 367.88	50.37	1.71	2.28
13 号处方	16.21	1 351.96	45.97	1.81	2.26
13 号处方	15.98	1 419.61	47.02	1.78	2.37

0.5 mA,通电时间 $\leq 30\text{ min}$ 。故离子药透仪条件筛选时,30 min 内取样,离子药透仪的强度设定符合人体能接受的电压的不同档位,取样时间间隔 10 min,设定时间时取出全部扩散池中生理盐水,并立即补足同温等体积生理盐水,取出的透皮样品按 2.1 和 2.2 项下方法测定,见表 4。与不加电流的样品透皮效果相比,离子药透仪对苷类有一定的促透作用,电压为 5.0,2.4 V 时稍好;不同电压对乌头碱的促吸收效果区别不显著并且无明显规律。综合考虑,优选离子药透仪的操作条件为电压 2.4 V,通电时间 30 min。经前期实验测定,用于透皮实验的离子导入液样品中生物碱类成分(以乌头碱计)的质量浓度 199.25 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,每 1 mL 离子导入液样品中生物碱(以乌头碱计)的透过量 41.33 μg ,生物碱类成分的透过率 20.74%。一般认为,乌头碱口服最小中

表 4 不同离子药透仪强度对寒痹方离子导入液中苷类及生物碱类成分单位面积累积渗透量的影响

Table 4 Effect of intensity of iontophoresis apparatus on cumulative osmotic quantity of alkaloids and glycosides in iontophoresis fluid of Hanbi prescription $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$

成分	t/min	离子药透仪电压/V				
		5.0	2.4	1	0.48	0
苷类	0~10	63.81	73.33	53.56	38.30	18.12
	0~20	82.34	87.67	66.35	51.09	32.63
	0~30	98.33	105.63	77.66	61.83	46.08
生物碱类	0~30	10.18	14.76	14.92	11.70	5.20

毒剂量 0.2 mg, 离子导入给药时, 可通过控制使用药量来保证该离子导入液的使用安全。

2.9 促透剂与离子导入方法比较 在 30 min 内, 以未加促透剂并未通电流组(生物碱类和苷类成分的透过率分别为 4.93% 和 0.24%) 对比, 仅加促透剂组对生物碱类和苷类成分的透过率分别为 7.30% 和 0.54%, 增渗倍数分别为 1.48 倍和 2.25 倍; 仅通电流组(电压 2.4 V) 对生物碱类和苷类成分的透过率分别为 9.56% 和 0.43%, 增渗倍数分别为 1.94 倍和 1.79 倍; 而加入促透剂并通电流组(电压 2.4 V) 对生物碱类和苷类成分的透过率分别为 20.74% 和 1.24%, 增渗倍数分别为 4.20 倍和 5.17 倍。结果说明分别使用促透剂组合和加离子导入都能够促进药液中生物碱类和苷类成分在皮肤中的透过率, 这 2 种促透手段的联合使用能对寒痹方离子导入液中的生物碱类和苷类成分起到更好的促进作用, 其作用效果大于这 2 种促透手段单独使用效果的简单叠加。

3 讨论

本文对寒痹方离子导入液中的促透剂组合和离子导入条件进行了优选, 最佳促透剂组合能够促进药液中生物碱类和苷类成分的透皮吸收, 24 h 平均累积渗透量分别为 15.84, 1 379.81 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 与未加促透剂的药液相比, 增渗倍数分别为 1.77, 2.30 倍。药液在加入最佳促透剂组合的基础上, 再用离子导入仪药透仪加 2.4 V 的电压促透后, 30 min 使这 2 类成分的增渗倍数分别为 4.20, 5.17 倍, 达到较好的促渗效果, 说明促透剂与离子导入方法的联用可以增加药液中有效成分的透皮吸收, 为寒痹方离子导入液的临床使用提供了研究基础, 也为这 2 种促透方法联用研究提供了实验支撑。

促透剂的作用机制为可逆性改变皮肤结构, 降低药物经过皮肤所受阻力, 促进药物透过皮肤到达

局部或进入血液循环, 达到药物局部治疗或全身吸收的目的。离子导入是通过控制导入电流的强度, 在外加电场作用产生驱动力等作用下促使带电药物透过皮肤^[8]。这 2 种方法的促透原理不同, 联合使用疗效好的原因可能是由于这 2 种方法原理互补, 进而对复杂的中药成分能达到更好的促透作用。

实验中所使用的样品由配方颗粒溶解配制而成, 避免了临时煎煮中药的麻烦, 并且利于存放。由于需配制成规定的体积, 因此对配制的溶剂等进行了预试验考察, 最终以 40% 乙醇为溶剂能较好地溶解颗粒并配制成规定体积, 以保证有效成分溶解, 利于进一步透皮吸收; 并且乙醇也有一定的促透作用, 其与丙二醇、氮酮有联合促透作用, 有利于离子导入液中成分的透皮吸收。本实验结果显示氮酮促透效果显著, 但单独使用氮酮又没有达到最佳促透结果, 后续将进一步研究各种促透剂的交互作用。本文使用的离子药透仪的强度与电压相对应, 故选择时均按人体能承受的范围设定参数。由于检测仪器及方法的局限, 测定的结果仅初步评估 30 min 内寒痹方离子导入液中生物碱类及苷类成分的累积渗透量, 详细的测定与分析有待后续深入探索。

[参考文献]

- [1] 毕云枫, 郑重, 皮子凤, 等. 川乌与白芍配伍对 CYP450 酶活性影响及其代谢指纹的研究[J]. 药学报, 2014, 49(12): 1705-1710.
- [2] 张晓, 杜洪光, 王树明, 等. 离子导入对罗替戈汀体外渗透速率的影响[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(16): 1241-1245.
- [3] 区炳雄, 邓广海, 罗锐. 川乌总生物碱含量测定[J]. 中药材, 2013, 36(6): 946-947.
- [4] 李智勇, 罗霄山, 孙冬梅, 等. 痹痛巴布剂中多元复合透皮吸收促进剂的优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 42-45.
- [5] 张士洋. 透皮给药系统(TDDS)中促透剂技术的发展[J]. 淮海医药, 2009, 27(3): 281-282.
- [6] 张星一. 透皮吸收促进剂在经皮给药系统中的质控和评价方法[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 273-279.
- [7] 银杉杉, 汪艳秋, 周国良, 等. 不同促渗剂对三威跌打风湿贴中柚皮苷体外透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 15-18.
- [8] 张超, 韩丽, 张定堃, 等. 经皮给药系统促透方法及其联用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 231-235.

[责任编辑 刘德文]