

# 天麻素经鼻给药制剂的吸收促进剂筛选

李希<sup>1\*</sup>, 易晓霞<sup>2</sup>, 黄嫣<sup>1</sup>, 施婷婷<sup>2</sup>, 李远辉<sup>2</sup>

(1. 四川省中医药科学院中医研究所, 成都 610031; 2. 成都中医药大学, 成都 610075)

**[摘要]** 目的: 筛选天麻素经鼻给药制剂的吸收促进剂种类和用量。方法: 采用 HPLC 测定天麻素含量, 流动相乙腈-0.05% 磷酸(3:97), 检测波长 220 nm。采用 Franz 水平扩散池, 以家兔鼻黏膜为渗透屏障, 比较冰片、丙二醇、水溶性氮酮对天麻素经鼻给药制剂的促渗透效果, 确定吸收促进剂种类和用量。结果: 3 种吸收促进剂均对天麻素经鼻给药制剂有促渗作用, 5.0% 水溶性氮酮的促渗效果最好, 3 h 内天麻素累积渗透量达 3 470.54  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , 增渗倍数 1.922。结论: 5% 氮酮可作为天麻素经鼻给药制剂的吸收促进剂。

**[关键词]** 天麻素; 经鼻给药制剂; 吸收促进剂; 冰片; 丙二醇; 水溶性氮酮

**[中图分类号]** R283.6; R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0025-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013240025

## Screening of Absorption Enhancer for Intranasal Administration Preparations of Gastrodin

LI Xi<sup>1\*</sup>, YI Xiao-xia<sup>2</sup>, HUANG Yan<sup>1</sup>, SHI Ting-ting<sup>2</sup>, LI Yuan-hui<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610031, China;

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**[Abstract]** **Objective:** To screen out species and amounts of absorption enhancer for intranasal administration preparations of gastrodin. **Method:** The content of gastrodin was determined by HPLC with mobile phase of acetonitrile-0.05% phosphoric acid (3:97) and detection wavelength at 220 nm. Improved Franz-type diffusion cell was adopted, with rabbit nasal mucosa partition as transdermal barrier, single factor tests were used to compare promoting penetration effect of borneol, propylene glycol and water-soluble azone on intranasal administration preparations of gastrodin, in order to determine kinds and amounts of absorption enhancer. **Result:** All of three absorption enhancers had promoting penetration effect on intranasal administration preparations of gastrodin, but 5% water-soluble azone was the best one, its cumulative permeation quantity was 3 470.54  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$  in 3 h, enhancement ratio was 1.922. **Conclusion:** 5% Water-soluble azone could be as a absorption enhancer for intranasal administration preparations of gastrodin.

**[Key words]** gastrodin; intranasal administration preparations; absorption enhancer; borneol; propylene glycol; water-soluble azone

天麻素是中药天麻的主要有效成分,具有镇痛、镇静等多种药理作用,被广泛用于治疗眩晕、头痛、

神经衰弱等疾病<sup>[1]</sup>。天麻素口服给药不易透过血脑屏障,会影响治疗作用的发挥,故拟将其制成经鼻给药制剂<sup>[2]</sup>。经鼻给药可绕过血脑屏障直接进入中枢神经系统,更好地发挥天麻素在中枢的治疗作用,但研究发现经鼻给药虽然提高了脑内的药物浓度,但整体效率仍然较低<sup>[3]</sup>,通过添加吸收促进剂可以增加药物对鼻黏膜的穿透作用,提高药物生物利用度。本实验通过比较水溶性氮酮、丙二醇、冰片

**[收稿日期]** 20130805(002)

**[基金项目]** 四川省科研院所科技成果转化项目(10010118)

**[通讯作者]** \*李希,硕士,主任中药师,硕士生导师,从事中药新药、新剂型、新技术研究, Tel:028-66449601, E-mail:syslx2003@aliyun.com

对天麻素透过离体家兔鼻黏膜的促渗效果,优选吸收促进剂种类和用量,为含天麻素经鼻给药制剂的研究提供实验依据。

## 1 材料

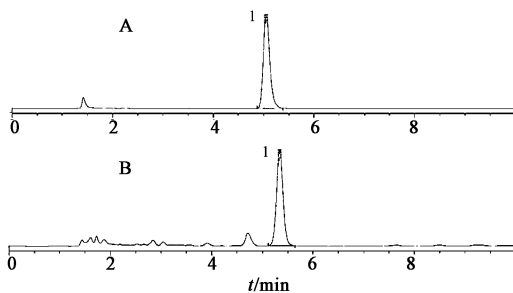
1100 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),Franz 型扩散池(上海铂凯科技贸易有限公司),BP211D 型电子天平(德国 Sartorius 公司)。天麻素对照品(中国食品药品检定研究院,批号 10807-200205),天麻提取液(自制,天麻素质量浓度  $7.563 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),冰片(四川青神康华制药有限公司),氮酮、丙二醇(成都市科龙化工试剂厂),甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

健康日本大耳白兔,雌雄兼用,体量  $(2.0 \pm 0.2) \text{ kg}$ ,由四川省实验动物专委会养殖场提供,合格证号 SCXK(川)2004-14。

## 2 方法与结果

### 2.1 天麻素的含量测定

**2.1.1 色谱条件**<sup>[4-5]</sup> Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱  $(4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}, 5 \mu\text{m})$ ,流动相乙腈-0.05% 磷酸(3:97),柱温  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,检测波长  $220 \text{ nm}$ ,流速  $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,见图 1。



A. 对照品; B. 供试品; 1. 天麻素  
图 1 天麻素经鼻给药制剂 HPLC

**2.1.2 对照品溶液的制备** 精密称取天麻素对照品  $5.24 \text{ mg}$ ,置于  $25 \text{ mL}$  棕色量瓶中,加 3% 乙腈溶液使溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

**2.1.3 线性关系考察** 精密吸取天麻素对照品溶液  $0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3.6, 4.8 \text{ mL}$ ,分别置于  $10 \text{ mL}$  棕色量瓶中,加 3% 乙腈溶液定容至刻度,摇匀,得系列对照品溶液。分别精密吸取各对照品溶液  $10 \mu\text{L}$ ,按 2.1.1 项下色谱条件测定,以峰面积积分值为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程  $Y = 17.67968X - 2.60357 (r = 0.9999)$ ,表明天麻素在  $0.12576 \sim 1.00608 \mu\text{g}$  与峰面积积分值呈良好线性关系。

**2.1.4 精密度试验** 分别精密吸取天麻素对照品溶液和供试品溶液各  $10 \mu\text{L}$ ,重复进样 6 次,按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果峰面积的 RSD 分别为  $0.15\%, 0.17\%$ 。

**2.1.5 稳定性试验** 精密吸取供试品溶液及对照品溶液各  $10 \mu\text{L}$ ,分别于  $0, 2, 4, 8, 12, 24, 48 \text{ h}$  进样,按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果峰面积的 RSD 分别为  $0.64\%, 0.44\%$ ,表明样品溶液在  $48 \text{ h}$  内稳定性良好。

**2.1.6 回收率试验** 分别向已知含量的样品液中加入一定量的天麻素对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算平均加样回收率  $101.76\% (n = 9)$ ,RSD  $2.5\%$ 。

### 2.2 吸收促进剂类型的筛选

<sup>[6]</sup>

**2.2.1 药液试液的配置** 称取氯化钠  $0.9 \text{ g}$ ,加水至  $100 \text{ mL}$ ,高温高压灭菌  $30 \text{ min}$ ,即得  $0.9\%$  生理盐水。取已知含量的天麻提取液 4 份,每份  $1 \text{ mL}$ ,各加入生理盐水  $5 \text{ mL}$ ,加入促渗剂,边加边搅拌或研磨,分别配成含  $5.0\%$  水溶性氮酮、 $5.0\%$  丙二醇、 $5.0\%$  冰片及无促渗剂的样品溶液或混悬液。

**2.2.2 离体黏膜的制备和预处理** 将死亡  $2 \text{ h}$  内的家兔鼻部取下,用剪刀剪开鼻腔,暴露出两侧鼻甲骨,用一圆头细玻棒及镊子将鼻腔黏膜小心剥离,加生理盐水洗净血迹,置于生理盐水中,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  保存备用。

**2.2.3 透皮吸收试验** 采用水平 Franz 扩散池装置,扩散池由两部分组成,左边为供给药室,右边为接受室,体积均为  $6.0 \text{ mL}$ ,有效扩散面积  $0.785 \text{ cm}^2$ ,用恒温  $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$  夹套水浴循环和磁力搅拌器,维持装置动态环境。将预处理过的鼻黏膜固定在扩散池间,夹紧,使黏膜纤毛面向供给药室,真皮层面向接受室,在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  恒温水浴中平衡  $30 \text{ min}$ 。供给药室加入经预热的样品溶液  $6 \text{ mL}$ ,接受室加入经预热的生理盐水溶液  $6 \text{ mL}$ ,排除气泡。开动磁力搅拌器,在  $20, 40, 60, 90, 120, 180 \text{ min}$  分别用移液管从接受室内取样  $1 \text{ mL}$ ,并补充等体积  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  的生理盐水  $1 \text{ mL}$ ,使保持漏槽状态,样液经微孔滤膜滤过,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算单位面积的累积渗透量  $(Q_n)$ ,结果见表 1。

$$C_n' = C_n + V/V_0 \sum C_i; Q_n = C_n' \cdot V_0/A$$

式中  $C_n'$  为  $t$  时间药物的校正质量浓度,  $C_n$  为  $t$  时间测定的药物质量浓度,  $V$  为取样体积,  $V_0$  为接受池中溶液的体积,  $C_i$  为  $t$  时间前测定的药物质量浓度,  $A$  为有效扩散面积。将  $Q_n$  对  $t$  进行线性回

归,直线的斜率即为渗透速率( $J$ ),应用吸收促进剂后药物的渗透速率与药物固有的渗透速率的比值为增渗倍数( $ER$ ), $ER$ 越大,吸收促进剂对药物经鼻黏膜的吸收促进作用就越大<sup>[7]</sup>,结果见表2,表明3种吸收促进剂均有促渗作用,其中以水溶性氮酮对天麻素的促渗效果最好。

$$ER = J_E / J_0$$

式中  $J_E$  为应用吸收促进剂后药物的渗透速率,  $J_0$  为药物固有的渗透速率。

表1 加入不同吸收促进剂后天麻素透过鼻黏膜的累积渗透量( $n=5$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$

| $t/\text{min}$ | 5.0% 冰片  | 5.0% 丙二醇 | 5.0% 水溶性氮酮 | 无渗透剂     |
|----------------|----------|----------|------------|----------|
| 20             | 183.42   | 249.87   | 182.85     | 122.23   |
| 40             | 416.11   | 509.81   | 429.64     | 337.61   |
| 60             | 690.61   | 759.22   | 805.90     | 525.80   |
| 90             | 1 104.80 | 1 203.96 | 1 438.69   | 849.67   |
| 120            | 1 545.10 | 1 635.72 | 2 158.98   | 1 187.27 |
| 180            | 2 044.36 | 2 526.90 | 3 463.55   | 1 820.79 |

表2 加入不同吸收促进剂后天麻素的回归方程和相关参数

| 促渗剂      | 回归方程                    | $R^2$   | 渗透速率<br>$/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ | 增渗<br>倍数 |
|----------|-------------------------|---------|---|----------|
| 5.0% 冰片  | $Y = 12.006X - 23.116$  | 0.988 0 | 12.006  | 1.128    |
| 5.0% 丙二醇 | $Y = 14.295X - 67.509$  | 0.999 2 | 14.295  | 1.343    |
| 5.0% 氮酮  | $Y = 21.016X - 373.110$ | 0.995 3 | 21.016  | 1.975    |
| 无渗透剂     | $Y = 10.641X - 97.268$  | 0.999 7 | 10.641  | 1.000    |

2.3 促渗剂用量考察 在天麻提取液中加入不同质量分数的水溶性氮酮,按 2.2.3 项下方法进行试验,计算  $Q_n$  和  $ER$  等参数,结果见表3,4,表明5.0%水溶性氮酮对天麻素的促渗效果最好。

表3 加入不同用量水溶性氮酮后天麻素透过鼻黏膜的累积渗透量( $n=5$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$

| $t/\text{min}$ | 2.5% 水溶性氮酮 | 5.0% 水溶性氮酮 | 7.5% 水溶性氮酮 | 10% 水溶性氮酮 | 无渗透剂     |
|----------------|------------|------------|------------|-----------|----------|
| 20             | 143.94     | 177.52     | 138.81     | 123.76    | 120.18   |
| 40             | 392.13     | 423.96     | 311.06     | 292.67    | 308.07   |
| 60             | 687.30     | 804.59     | 522.10     | 504.27    | 495.98   |
| 90             | 1 110.04   | 1 439.51   | 907.26     | 833.52    | 811.02   |
| 120            | 1 576.46   | 2 166.95   | 1 375.71   | 1 358.59  | 1 162.81 |
| 180            | 2 419.80   | 3 470.54   | 2 325.88   | 2 033.14  | 1 870.75 |

表4 加入不同用量水溶性氮酮后天麻素的回归方程和相关参数

| 促渗剂        | 回归方程                   | $R^2$   | 渗透速率<br>$/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ | 增渗<br>倍数 |
|------------|------------------------|---------|---|----------|
| 2.5% 水溶性氮酮 | $Y = 14.369X - 166.39$ | 0.999 6 | 14.369  | 1.308    |
| 5.0% 水溶性氮酮 | $Y = 21.108X - 380.38$ | 0.995 3 | 21.108  | 1.922    |
| 7.5% 水溶性氮酮 | $Y = 13.853X - 247.33$ | 0.990 3 | 13.853  | 1.261    |
| 10% 水溶性氮酮  | $Y = 12.306X - 188.34$ | 0.992 8 | 12.306  | 1.120    |
| 无渗透剂       | $Y = 10.985X - 138.96$ | 0.997 6 | 10.985  | 1.000    |

### 3 讨论

冰片能通过血脑屏障<sup>[8-9]</sup>,但冰片不溶于水,需加入少量乙醇溶解后再加入生理盐水制成混悬液。水溶性氮酮系油溶性氮酮经改性而成的高效水溶性产品,对亲油、亲水性药物活性成分均有明显的透皮助渗作用,在中药经皮给药制剂中应用已较广泛。丙二醇能与水互溶,对皮肤或黏膜吸收均有渗透促进作用。但鼻黏膜吸收促进剂被认为普遍存在黏膜毒性问题<sup>[10]</sup>,故试验筛选出的促渗剂还需进一步进行鼻黏膜毒性评价研究。

药物在体内渗透通过皮肤时能很快被微循环移去而形成漏槽条件,故体外的透皮吸收试验也需形成漏槽条件。试验定时用移液管从接受室内取样,并补充等体积等温度的接受液,使保持漏槽状态。天麻素属于酚苷类,相对分子质量较小,极性较大,水溶性好<sup>[11]</sup>。选用极性较大的生理盐水作为接受液,既能够模拟正常生理条件,又可使水溶性好的天麻素在接受液中形成有效的漏槽条件,有利于天麻素的透过,保证试验的顺利进行。

离体鼻黏膜试验中一般采用羊、兔、狗和猪的鼻黏膜。羊、狗的动物来源不充分;猪的鼻黏膜太厚,药液不容易透过;兔的鼻黏膜来源充分,且厚度薄,灵敏度高,因此选用兔鼻黏膜用于透皮扩散试验的渗透膜。家兔鼻黏膜面积小,需小心剥离,鼻腔黏膜剥离后,用生理盐水洗净血迹,放置于生理盐水中于4℃保存,同时试验中发现鼻黏膜放置>24 h会失去活性。

### [参考文献]

[1] 何晶.天麻素的药理作用及临床应用[J].天津药学,2006,18(5):62.  
[2] 蔡铮,侯世祥,杨兆祥,等.天麻素鼻用原位凝胶靶向性研究[J].四川大学学报:医学版,2008,39(3):438.

## 密闭性中药复合敷料的提取工艺优选

蔡文智<sup>1</sup>, 潘永毅<sup>1</sup>, 刘志刚<sup>2</sup>, 谢文鸿<sup>3</sup>, 黎莉莉<sup>2</sup>, 刘强<sup>2\*</sup>, 蔡保塔<sup>4\*</sup>

(1. 南方医科大学护理学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515;  
3. 南方医科大学南方医院, 广州 510515; 4. 南方医科大学珠江医院, 广州 510280)

**[摘要]** 目的: 优选密闭性中药复合敷料的提取工艺。方法: 以人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub> 含量和浸膏得率为评价指标, 通过单因素试验优选提取次数, 利用正交试验考察乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间对密闭性中药复合敷料提取工艺的影响。采用 HPLC 测定人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub> 含量, 流动相(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0~10 min, 81% A; 10~38 min, 81%~79% A; 38~90 min, 79%~66% A), 检测波长 203 nm。结果: 各因素对提取工艺的影响顺序为乙醇体积分数>提取时间>乙醇用量。最佳提取工艺条件为加 8 倍量 70% 乙醇提取 2 次, 每次 2 h; 平均浸膏得率 25.45%, 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub> 平均质量浓度分别为 0.46, 0.37 g·L<sup>-1</sup>。结论: 建立的含量测定方法准确、重复性好, 优选的提取工艺稳定、合理、可行, 为民间外伤验方的二次开发提供参考。

**[关键词]** 人参皂苷; 浸膏得率; 正交试验; 高效液相色谱法; 单因素试验

**[中图分类号]** R283.6; R284.2; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0028-04

**[doi]** 10.11653/syjf201324028

## Optimization of Extraction Process of Airtight Chinese Medicine Composite Dressings

CAI Wen-zhi<sup>1</sup>, PAN Yong-yi<sup>1</sup>, LIU Zhi-gang<sup>2</sup>, XIE Wen-hong<sup>3</sup>, LI Li-li<sup>2</sup>, LIU Qiang<sup>2\*</sup>, CAI Bao-ta<sup>4\*</sup>

(1. School of Nursing, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

3. Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

4. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

**[收稿日期]** 20130601(008)

**[基金项目]** 广东省教育部产学研结合项目(2011B090400578); 广州市白云区科技基金项目(2009-st-01)

**[第一作者]** 蔡文智, 博士, 教授, 从事临床医学及创伤修复治疗研究, Tel: 02061648761, E-mail: caiwenzhi2002@hotmail.com

**[通讯作者]** \* 刘强, 博士, 教授, 从事中药新药及制剂开发研究, Tel: 02061648264, E-mail: lq@fimmu.com;

\* 蔡保塔, 硕士, 主治医师, 从事临床医学及创伤骨科治疗研究, Tel: 13527641180, E-mail: Cbt3a@163.com

[3] 吕秋石, 姜永军, 郭芮兵, 等. 提高经鼻给药效率的研究进展[J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(11): 872.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 54.

[5] 王信, 李凌军, 代龙. HPLC 同时测定天钩胶囊中 4 种有效成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(7): 868.

[6] 王晓颖, 张金俊, 叶梦屏. 3 种促透剂对天麻体外透皮吸收的影响[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(1): 33.

[7] 刘亚琴. 盐酸纳洛酮鼻腔喷雾剂的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2004.

[8] 陈新梅, 朱家璧, 孙卫东, 等. 冰片对人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 鼻腔吸收的促进作用及鼻腔纤毛毒性研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(4): 261.

[9] 程怡, 高幼衡, 王利胜, 等. 冰片在不同溶剂载体中透皮速率的动力学特征[J]. 医学教育探索, 2000, 31(8): 607.

[10] 刘煜德, 余玲, 陈巧玲, 等. 冰片鼻黏膜刺激性实验观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 2010, 19(16): 33.

[11] 洪燕龙, 徐德生, 冯怡, 等. 天麻提取物的提取、纯化工艺研究[J]. 中成药, 2008, 30(2): 204.

[责任编辑 仝燕]