

复方红花泡腾颗粒的体外透皮吸收性能考察

韩宝龙, 薛强强, 杜文婷, 邓欢欢, 耿子颖, 杨官娥*

(山西医科大学药学院, 太原 030001)

[摘要] 目的: 考察复方红花泡腾颗粒的体外透皮吸收性能。方法: 采用扩散池法进行体外透皮吸收试验, 通过 UV 测定接收液中乌头总碱含量, 筛选合适的接收液及接收液温度, 考察复方红花泡腾颗粒的经皮给药效果。结果: 选取生理盐水为接收液, 接收液温度 32 ℃, 复方红花泡腾颗粒的透皮吸收效果优于提取液及普通颗粒制剂。结论: 复方红花泡腾颗粒制剂具有良好的透皮吸收效果。

[关键词] 外用制剂; 透皮吸收; 红花; 泡腾颗粒; 乌头总碱

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0045-03

[doi] 10.11653/syjf2013140045

Research of *in vitro* Transdermal Absorption Properties of Compound Safflower Effervescent Granules

HAN Bao-long, XUE Qiang-qiang, DU Wen-ting, DENG Huan-huan, GENG Zi-ying, YANG Guan-e*

(College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate *in vitro* transdermal absorption properties of compound safflower effervescent granules. **Method:** *In vitro* transdermal absorption experiment was performed through diffusion cell method, the content of total alkaloids from *Aconitum carmichaeli* was determined by UV in order to choose suitable receiving liquid and receiving liquid temperature, then transdermal effect of compound safflower effervescent granules was investigated. **Result:** Physiological saline was selected as receiving liquid with temperature at 32 ℃, transdermal absorption effect of compound safflower effervescent granules was better than extraction liquid and common granules. **Conclusion:** Compound safflower effervescent granules had good transdermal absorption effect.

[Key words] topical preparations; transdermal absorption; *Carthamus tinctorius*; effervescent granules; total alkaloids from *Aconitum carmichaeli*

复方红花泡腾颗粒由制川乌、红花等 5 味中药采用现代提取和成型技术制成的一种外用泡腾颗粒制剂, 具有镇痛麻痹^[1-2]、抗炎^[3]等作用。本制剂处方为某医院的协定处方, 长期以直接煎煮提取液的形式用于临床, 对风湿痹痛患者起到了很好的预防

和治疗作用, 但普通煎煮法存在处理麻烦、携带不便、药材浪费严重等缺点。根据各味药有效成分的特点, 本实验拟将其制成复方红花泡腾颗粒制剂, 使药物分子与皮肤良好接触, 保证药效, 并考察其体外透皮吸收性能, 为复方红花泡腾颗粒经皮给药剂剂的制备提供参考。

1 材料

TU-1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析), pH S-2 型酸度计(上海雷磁), RYJ-6A 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司)。乌头碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 110720-200410), 酒石酸(天津市风船化学试剂科技有限公司), 乳糖(天津市风船化学试剂科技有

[收稿日期] 20130128(009)

[基金项目] 太原市科技项目计划大学生创新创业专题(120164092)

[第一作者] 韩宝龙, 硕士, 从事中药药效物质基础研究及新药开发, Tel: 0351-4690143, E-mail: baolonghan@163.com

[通讯作者] * 杨官娥, 教授, 从事天然药物化学研究, Tel: 0351-4690143, E-mail: yangguane@hotmail.com

限公司),试剂均为分析纯。制川乌(安国市伊康中药饮片有限公司),红花(安国市郎澳中药饮片有限公司)经山西医科大学药学院白云娥教授分别鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干燥母根,菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。SD 大鼠购自山西医科大学实验动物中心,体重 160 ~ 180 g,许可证号 SCXK(晋)2009-0001。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 复方红花泡腾颗粒 实验室自制,临用前用水配制成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,测定^[9]乌头总碱质量浓度为 $0.4651 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.2 制川乌提取液 称取制川乌 10.0 g,加 12 倍量 50% 乙醇提取 3 次,每次 2 h,合并提取液,过滤,得制川乌醇提取液,浓缩至 25 mL,备用,测定乌头总碱质量浓度 $0.489 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.3 复方红花提取液 称取处方量药材,混合,加 10 倍量水冷凝回流提取 3 次,每次 30 min,合并提取液,浓缩至 25 mL,备用,测定乌头总碱质量浓度 $0.488 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.4 复方红花普通颗粒剂 实验室自制,与 **2.1.1** 相比未加入泡腾剂,临用前用水配制成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,测定乌头总碱质量浓度 $0.4634 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 离体鼠皮的制备 用电动剃须刀将雄性大鼠背部毛剃干净^[4],采用颈椎脱臼法处死大鼠,立即剪取背部皮肤,把取下的皮肤平铺于干净的玻璃板上,角质层向下,仔细剥离皮下脂肪层和结缔组织,用生理盐水反复将鼠皮冲洗干净,置于生理盐水浸润鼠皮,放于低温冰箱保存备用。实验前置于室温下使鼠皮自然解冻,并用生理盐水浸泡 0.5 h,于 7 d 内进行试验。每次试验前仔细检查鼠皮的完整性,不能有任何破损^[5]。

2.3 透皮吸收试验 将高分子透析袋或离体鼠皮自然固定在 Franz 扩散池上^[6],有效扩散面积 2.8 cm^2 ,将所测样品溶液加入扩散池,接收液为蒸馏水、生理盐水或 30% 乙醇,适宜温度下,磁力搅拌转速 $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。分别于 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 h 取样 2.5 mL,每次取样后分别补充同体积同温度的相同接收液。通过 UV 测定吸光度(A),计算累积渗透量^[7-8]。

$$Q = (V \times C_n + V_0 \Sigma C_i) / A$$

其中 Q 为单位面积累积透过量, A 为有效经皮吸收面积, V 为接收液体积, V_0 为取样体积, C_n 为第

n 个取样点测得的接收液中药物质量浓度, C_i 为第 i ($i \leq n-1$) 个取样点测得的接收液中药物质量浓度。

2.4 体外透皮吸收性的影响因素考察

2.4.1 接收液 以高分子透析袋为透皮材料,接收液温度 $32 \text{ }^\circ\text{C}$,考察 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 复方红花泡腾颗粒溶液分别在生理盐水、蒸馏水、30% 乙醇接收液中的透皮吸收性能。结果发现,复方红花泡腾颗粒溶液在不同接收液中溶解度顺序为生理盐水 > 蒸馏水 > 30% 乙醇,且随时间的推移乌头总碱渗透速率 $0 \sim 2 \text{ h}$ 分别为 $0.2432, 0.2177, 0.1980 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $2 \sim 8 \text{ h}$ 分别为 $0.1026, 0.0911, 0.0696 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。以乌头总碱渗透累积量对时间作线性回归,得线性方程 $Y_{\text{生理盐水}} = 6.0393X - 0.6806$ ($R^2 = 0.9957$), $Y_{\text{蒸馏水}} = 6.792X - 0.6721$ ($R^2 = 0.9949$), $Y_{30\% \text{乙醇}} = 7.0991X - 0.5423$ ($R^2 = 0.9957$),故选择生理盐水为接收液。

2.4.2 接收液温度 高分子透析袋为透皮材料,生理盐水为接收液,考察 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 复方红花泡腾颗粒溶液在 $32, 37 \text{ }^\circ\text{C}$ 温度下的透皮吸收性能。结果发现, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 比 $32 \text{ }^\circ\text{C}$ 透皮吸收效果稍好^[10],但无显著性差别,故采用接收液温度 $32 \text{ }^\circ\text{C}$ ^[11]。

2.5 透皮效果比较 以生理盐水为接收液,接收液温度 $32 \text{ }^\circ\text{C}$,离体鼠皮为透皮材料,考察不同样品乌头总碱的透皮吸收性能。结果发现,各样品乌头总碱透皮强弱顺序为复方红花泡腾颗粒溶液 > 复方红花提取液 > 复方红花普通颗粒剂溶液 > 制川乌提取液, $0 \sim 2 \text{ h}$ 渗透速率分别为 $0.2432, 0.2177, 0.197, 0.167 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $2 \sim 8 \text{ h}$ 分别为 $0.1026, 0.0911, 0.0686, 0.0852 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,以乌头总碱渗透累积量对时间作标准曲线,得回归方程分别为 $Y = 6.0393X - 0.6806$ ($R^2 = 0.9957$), $Y = 6.7920X - 0.6721$ ($R^2 = 0.9949$), $Y = 7.0991X - 0.5423$ ($R^2 = 0.9957$), $Y = 7.6065X - 0.3853$ ($R^2 = 0.9985$)。

3 讨论

在对接收液及接收液温度进行筛选时,用高分子透析袋作为透皮材料。高分子材料相对于离体鼠皮质地均匀、可控性高,能减少由于试验材料差异带来的影响,保证试验数据的精密度、可靠性;不同接收液的渗透速率各不相同,说明相同条件下,接收液的成分越接近人体,样品的渗透速率越大,透皮吸收效果越好;且样品的渗透速率与时间呈良好线性关系,可持续发挥药效。

以离体鼠皮为透皮材料时,随着时间的延长样品渗透速率变慢了,可能是由于离体鼠皮在长时间使

正骨水中徐长卿的提取工艺优化

覃葆^{1*}, 李琴², 邓欢¹, 蒋文佳¹, 韦东晓¹, 全丹丹¹, 贺勤¹

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西玉林制药集团有限责任公司, 广西 玉林 537001)

[摘要] 目的: 优选正骨水中徐长卿的提取工艺。方法: 以丹皮酚提取量为指标, 采用正交试验考察粉碎度、乙醇体积分数及提取时间对提取工艺的影响, 通过 HPLC 测定丹皮酚含量。结果: 最佳提取工艺为粉碎度 20 目, 加 70% 乙醇浸提 60 h, 丹皮酚提取量 5.34 mg·g⁻¹。结论: 该工艺稳定可行, 为正骨水的工业生产提供参考。

[关键词] 正骨水; 徐长卿; 丹皮酚

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)14-0047-03

[doi] 10.11653/syfy2013140047

Optimization of Extraction Technology for *Cynanchum paniculatum* in Zhenggu Mixtures

QIN Bao^{1*}, LI Qin², DENG Huan¹, JIANG Wen-jia¹, WEI Dong-xiao¹, TONG Dan-dan¹, HE Qin¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Guangxi Yulin Pharmaceutical Group Co. Ltd, Yulin 537001, China)

[收稿日期] 20120530(002)

[基金项目] 国家科技特派员项目(2009GJE10028)

[通讯作者] * 覃葆, 教授, 硕士生导师, 从事中药炮制及中药质量标准研究, Tel: 0771-3137585, E-mail: bbythemoon@yahoo.com.cn

用过程中发生了变化, 使皮肤表面的空隙发生了变化或者药物的累积渗透量达到了相对高值, 从而影响了药物分子的渗透; 泡腾颗粒剂与普通颗粒剂相比, 乌头总碱渗透速率有一定的提高, 其机制可能是泡腾剂促进颗粒的溶解, 使颗粒溶解完全, 进而颗粒中所含的乌头碱更易溶于生理盐水中, 或者可能是泡腾剂与鼠皮发生了相互作用, 使离体鼠皮表面孔隙和间距发生变化, 从而促进药物渗透; 复方药材提取液与单味药材提取液相比, 药物的渗透速率有一定的提高, 说明了复方的优越性。

[参考文献]

- [1] 李晓丽, 张少华, 秦林, 等. 川乌与防己配伍镇痛作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(3): 202.
- [2] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编. 上册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1975: 207.
- [3] 薛玲, 张惠云, 秦林, 等. 川乌与白芍配伍前后对大鼠佐剂关节炎的影响[J]. 中国中药杂志, 2000, 25

(3): 175.

- [4] 吴亚男. 川归护心经皮给药制剂的研究[D]. 天津: 天津大学, 2006: 35.
- [5] 王晶. 氢溴酸东食若碱微乳透皮制剂的研究[D]. 上海: 第二军医大学军队卫生学, 2008: 38.
- [6] 李文兰, 王艳萍, 季宇彬, 等. 渗透促进剂对川乌总生物碱和新乌头碱透皮吸收的影响[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(17): 1316.
- [7] 李玲慧. 双黄巴布剂的研制与体外透皮吸收研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010: 35.
- [8] 丁乐, 董建, 杨人泽. 凝胶材料配比对丁香罗勒油透皮凝胶体外透皮性能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 63.
- [9] 薛强强. 川红足浴泡腾颗粒药理学研究及沙棘原粉制备工艺研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2012: 10.
- [10] 王亚静. 马钱子透皮吸收制剂的研究[D]. 天津: 天津大学, 2006: 11.
- [11] 祁艳, 陈军, 李磊, 等. 不同促渗剂对马钱子碱贴剂体外透皮吸收的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(3): 195.

[责任编辑 全燕]