

# 冠心凝胶膏剂的体外释放和透皮吸收评价

杜茂波<sup>1</sup>, 吴志成<sup>1,2</sup>, 刘淑芝<sup>1\*</sup>, 李曼玲<sup>1</sup>, 康琛<sup>1</sup>, 常琳<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 330004)

**[摘要]** 目的: 评价冠心凝胶膏剂体外释放和透皮吸收行为。方法: 采用改良 Franz 扩散池法, 以离体小鼠皮肤为屏障进行试验, HPLC 测定丹酚酸 B 含量, 考察冠心凝胶膏剂体外透皮吸收行为。结果: 24 h 内丹酚酸 B 累积释药率为 92.7%, 丹酚酸 B 累积透过率为 21.97%, 透过速率为 71.90  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}$ 。结论: 冠心凝胶膏剂体外释放和透皮行为均满足中药凝胶膏剂的体外释放和透皮规律。

**[关键词]** 透皮吸收; 丹酚酸 B; 高效液相色谱法; 凝胶膏剂

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0043-03

## Evaluation of *in vitro* Release and Percutaneous Absorption for Guanxin Gel Ointment

DU Mao-bo<sup>1</sup>, WU Zhi-cheng<sup>1,2</sup>, LIU Shu-zhi<sup>1\*</sup>, LI Man-ling<sup>1</sup>, KANG Chen<sup>1</sup>, CHANG Lin<sup>1</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Jiangxi University of Tradational Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate *in vitro* release and transdermal absorption behavior of Guanxin gel ointment. **Method:** The content of salvianolic acid B was determined by HPLC, modified Franz diffusion cell method was applied to investigate *in vitro* transdermal absorption behavior of Guanxin gel ointment with isolated mouse skin as barrier. **Result:** In 24 hours, accumulative release rate of salvianolic acid B was 92.7%, accumulated transdermal rate of salvianolic acid B was 21.97%, transmission rate was 71.9  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}$ . **Conclusion:** *In vitro* release and transdermal behavior of Guanxin gel ointment were all satisfied with the law of *in vitro* release and transdermal of Chinese medicine gel ointment.

**[Key words]** transdermal absorption; salvianolic acid B; HPLC; gel ointment

**[收稿日期]** 20111219(008)

**[基金项目]** “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-010, 2009ZX0930-005)

**[第一作者]** 杜茂波, 硕士, 从事中药制剂研究, E-mail: dumaobo@icmm.ac.cn

**[通讯作者]** \*刘淑芝, 研究员, 博士生导师, 从事中药巴布剂等制剂研究, Tel: 010-84043227, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

[3] 张毅. 醇质体与丁香、八角茴香挥发油的促透皮作用比较研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2009.

[4] 张蜀, 林华庆, 邓红. 磷酸川芎嗪缓释透皮贴剂的制备及体外释放度测定[J]. 药品评价, 2005, 2(4): 292.

[5] 苏玉珂. 阿魏化痞膏贴膏剂的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 20(7): 114.

[6] 刘淑芝, 费虹, 郭春燕, 等. 均匀设计法优选中药巴布剂基质配方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 11

(12): 47.

[7] 兰顺. 高效液相色谱法测定复方川芎胶囊中川芎嗪的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 1.

[8] 黄冬, 吴铁, 林坚涛, 等. 丁香挥发油与氮酮对双氯芬酸钠促透作用的比较研究[J]. 中国药房, 2008, 19(21): 1623.

[责任编辑 仝燕]

药物的体外释放度和透皮吸收是评价经皮给药制剂的重要指标。在经皮给药系统中,药物成分从骨架材料中出来到达皮肤表面,进而经过表皮进入血液循环发挥作用,药物成分的释放速率和透皮吸收速率将直接影响到临床疗效<sup>[1]</sup>。冠心凝胶膏收载于 2010 年版《中国药典》,由丹参、红花、降香、赤芍、川芎 5 味药组成,具有活血化瘀、理气止痛的功能,主治“胸痹”,用于冠心病、心绞痛,疗效确切,已有数十年的临床应用。本课题组前期对不同促渗剂对透皮吸收<sup>[2-3]</sup>、皮肤、接收液的影响等进行了考察,本文选用改良 Franz 扩散池,以丹酚酸 B 含量为指标,通过体外释放度和体外透皮试验,考察冠心凝胶膏的体外释放和透皮行为。

### 1 材料

1100 型液相色谱仪(美国安捷伦,G1314A 型紫外检测器,7725i 型手动进样器),TK-12B 型透皮扩散试验仪(上海凯科技贸易有限公司),Z92-B 型多功能搅拌机(天津利华仪器厂),AEL-200 型电子天平(日本岛津),丹酚酸 B 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 111562-200504),聚乙二醇 4 000(PEG 4 000,国药集团化学试剂有限公司),乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。凝胶膏基质实验室自制。

小鼠由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,SPF 级,许可证号 SCXK-(军)2007-004。将小鼠处死,用脱毛剂将小鼠毛小心脱去,冲洗干净,剪下皮肤,小心剥离脂肪,选取完整的皮肤,用生理盐水冲洗干净,备用。

### 2 方法与结果

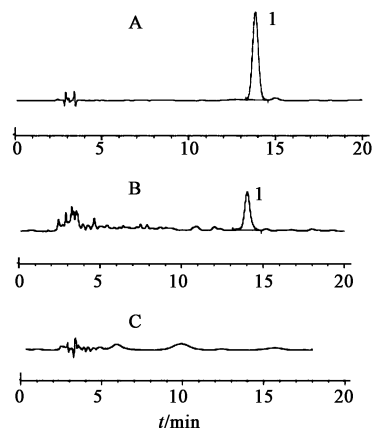
**2.1 冠心凝胶膏剂的制备<sup>[4]</sup>** 精密称取处方量浸膏和基质,混合均匀,制成膏体后均匀涂布于衬布上,加盖聚乙烯薄膜,即得冠心凝胶膏剂样品。

**2.2 体外释放度样品的制备<sup>[5]</sup>** 采用垂式 Franz 扩散池,接收液为 PEG400-95%乙醇-水(1:3:6)。将冠心凝胶膏剂小贴紧密贴与处理好的纱网上,排净气泡,固定于扩散室和接收室之间,背衬层朝向扩散室,在接收室中注满接收液,排尽气泡。磁力搅拌器转速  $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,水浴温度  $32 \text{ }^\circ\text{C}$ ,扩散池容积 18 mL,有效扩散面积  $2.834 \text{ cm}^2$ 。分别于 0.5,1,2,4,8,14,24 h 取样,取样时将接收室中的液体全部倒出,同时补加同样体积的新鲜接收液。将倒出液体过微孔滤膜,即得。

### 2.3 丹酚酸含量测定

**2.3.1 色谱条件** Cosmosil<sub>18</sub>-AR-II 色谱柱(4.6

mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 甲醇-乙腈-甲酸-水(30:10:1:59), 检测波长 286 nm, 柱温 35 °C, 按以上色谱条件丹酚酸 B 各色谱峰均达到基线分离, 空白接受液无干扰。



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 丹酚酸 B  
图 1 冠心凝胶膏 HPLC

**2.3.2 对照品溶液的制备** 取丹酚酸 B 对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含  $14.76 \mu\text{g}$  的溶液,即得。

**2.3.3 供试品溶液的制备** 取冠心凝胶膏剂体外释放或透皮的接收液,过  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜,即得。

**2.3.4 线性关系考察** 精密吸取丹酚酸 B 对照品溶液过  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜,分别吸取 2,4,6,8,10,15 μL 进样,记录峰面积,以丹酚酸 B 进样量为横坐标,峰面积积分为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程为  $Y = 1315.5X + 12.955 (r = 0.9999)$ ,表明丹酚酸 B 在  $0.02952 \sim 0.2214 \mu\text{g}$  线性关系良好。

**2.3.5 精密度试验** 精密吸取丹酚酸 B 对照品溶液分别进样 6 次,每次 10 μL,记录峰面积,计算得丹酚酸 B RSD 0.99%,表明该方法精密度良好。

**2.3.6 稳定性试验** 取同一份供试品溶液,分别于 0,2,4,8,16,24 h 进样,记录峰面积,结果 RSD 1.64%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.3.7 重复性试验** 平行制备 5 份供试品溶液,分别进样,测定丹酚酸 B 峰面积,计算 RSD 2.90%,说明方法重复性良好。

**2.3.8 加样回收率试验** 采用加样回收法。精密称取已知丹酚酸 B 含量的透皮接收液,分别精密加入丹酚酸 B 对照品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进行测定,计算回收率,结果见表 1。表明本方法的回收率良好,可作为冠心凝胶膏的体外释放和透皮研究的含量测定方法。

表1 冠心凝胶膏中丹酚酸B加样回收率试验

测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
32.3	105.00		
32.1	103.75	102.66	0.73
32.0	103.13		
32.0	103.13		
32.0	103.13		
32.0	103.13		

注:样品中丹酚酸B含量均为 $15.5\ \mu\text{g}$ ,对照品加入量均为 $16.0\ \mu\text{g}$ 。

2.4 体外释放试验 按2.2项下方法制备试验样品,测定接收液中丹酚酸B含量,计算累积释放量 $Q$ ,绘制体外释放曲线,结果见图2,3。

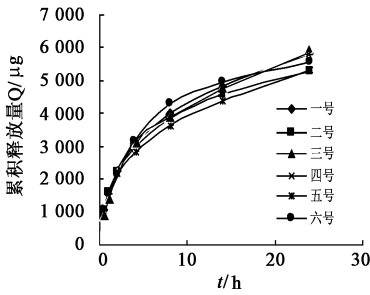


图2 冠心凝胶膏样品中丹酚酸B的 $Q-t$ 释放曲线

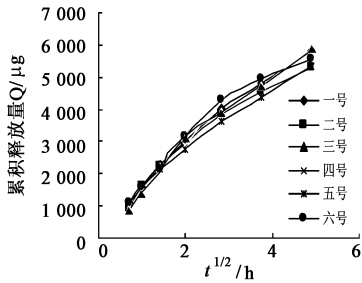


图3 冠心凝胶膏样品中丹酚酸B的 $Q-t^{1/2}$ 释放曲线

由图2,3可知,丹酚酸B的平均释放数据拟合符合Highche方程,即 $Y = 1\ 098.5X + 546.23$  ( $r = 0.999\ 3$ )。24 h丹酚酸B累积释放总量为 $5\ 611.10\ \mu\text{g}$ ,累积释放量为 $92.65\%$ ,无突释现象,过程较平稳。丹酚酸B平均释放速率为 $1\ 098.5\ \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

2.5 体外透皮试验研究 按2.2项下方法进行试验,将屏障换成小鼠皮肤,按2.2.1项下方法测定丹酚酸B含量,计算累积透皮量 $Q$ ,丹酚酸B体外透皮曲线见图4。

冠心凝胶膏丹酚酸B的透过曲线 $Q-t$ 线性关

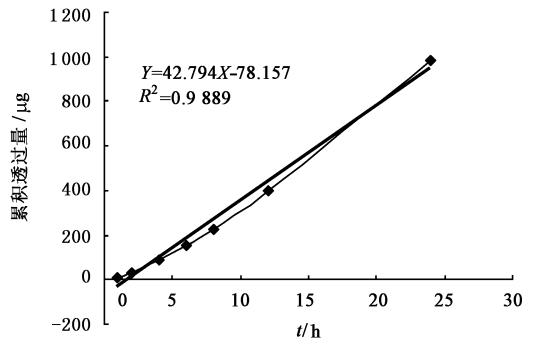


图4 冠心凝胶膏1号样品中丹酚酸B的 $Q-t$ 透皮曲线

系良好, $Q-t^{1/2}$ 曲线方程为 $Y = 71.899X - 36.875$  ( $r = 0.999\ 8$ ),符合零级动力学模型,表明冠心凝胶膏的控释效果良好,属于皮控型的给药系统。丹酚酸B均以恒定的速度透过皮肤,24 h累积透过率,累积透过总量及透过速率分别为 $21.97\%$ , $1\ 693.65\ \mu\text{g}$ , $71.90\ \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

### 3 讨论

皮肤的屏障作用主要是角质层中类脂双分子层,脂溶性成分较适于经皮渗透。中药复方成分复杂,既含脂溶性成分,也含有水溶性成分,水溶性成分的经皮渗透的主要途径是皮肤水化形成孔隙通道。丹酚酸B是丹参中的水溶性有效成分,其24 h累计透过率 $21.97\%$ ,说明凝胶膏剂可以促进丹酚酸B与皮肤之间水化孔隙通道的形成,有利于中药复方中水溶性成分的经皮渗透。

### [参考文献]

- [1] 傅旭春,梁文权,俞庆森,等. 用理论参数预测药物的经皮渗透性[J]. 药学学报,2001,(2): 145.
- [2] 孟舒,刘铁兵,隋新,等. 不同透皮吸收促进剂对玄丹巴布剂体外透皮吸收作用的影响[J]. 中国药师,2010,13(1):9.
- [3] 李骄,孟舒,张振秋. 丹渗透皮吸收影响因素的初步研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(5):1060.
- [4] 彭丽华,刘淑芝,郭春燕,等. 两种巴布剂基质的体外经皮渗透性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(5):1.
- [5] 杜茂波,刘淑芝,李曼玲,等. 黄连巴布剂体外释放和透皮行为的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(8):970.

[责任编辑 全燕]