

# 姜黄素体外经皮渗透性

高振坤<sup>1\*</sup>, 王兰<sup>2</sup>, 王建夺<sup>1</sup>

(1. 临沂大学化学化工学院, 山东 临沂 276005; 2. 陕西科技大学生命科学与工程学院, 西安 710021)

**[摘要]** 目的: 研究不同促渗剂及其组合对姜黄素经皮渗透性的影响, 评价药物透皮给药的可行性。方法: 选取多种促渗剂, 采用体外扩散池法, 紫外分光光度法测定接收液中的药物含量, 考察其对姜黄素的体外经皮渗透性的影响。结果: 除氮酮外,  $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、薄荷油、樟脑、冰片与乙醇等透皮促渗剂的单用及其联合使用对姜黄素均有促渗作用, 其中羟丙基- $\beta$ -环糊精的经皮促渗作用最强。结论: 恰当地选取透皮促渗剂可使姜黄素经皮渗透起到更好的促渗效果。

**[关键词]** 姜黄素; 经皮; 渗透性

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0039-03

## Transdermal Permeability of Curcumine *In vitro*

GAO Zhen-shen<sup>1\*</sup>, WANG Lan<sup>2</sup>, WANG Jian-duo<sup>1</sup>

(1. College of Life Science, Linyi University, Linyi 276005, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study on effects of different enhancers and their combinations on transdermal permeability of curcumine, and to evaluate feasibility of transdermal delivery. **Method:** Multiple penetration enhancers were chosen, The content of drug in receiving liquid was determined by *in vitro* diffusion cell method and UV spectrophotometry, and investigated its effects on *in vitro* transdermal permeability of curcumine. **Result:** Penetration enhancers, such as Beta cyclodextrins ( $\beta$ -CD), Hydroxypropyl beta cyclodextrins (HP- $\beta$ -CD), peppermint oil, camphor, borneol, ethanol, and their combinations all had penetration enhancing effect except for Azone, HP- $\beta$ -CD had the most. **Conclusion:** Satisfactory penetration of curcumine through rat skin could be obtained by choosing proper enhancers.

**[Key words]** curcumine; transdermal; permeability

姜黄素(curcumine, CUR)具有毒性低、无刺激性、易代谢、生物利用度低的特点,是一种药源广泛、药理作用确切的天然活性物质;但姜黄素不稳定且制剂品种有限,严重影响了其推广应用<sup>[1]</sup>。经皮给药在避免首过效应、减少给药次数、方便给药、加强患者用药顺应性等方面具有积极的作用,姜黄素经皮给药剂剂的制备具有现实意义。因此本文对姜黄素体外基本透皮性能进行了研究,希望能在此基础上进一步研制姜黄素贴剂。

### 1 材料

ICR 小鼠(体重 20 g 左右,西安交通大学医学

院动物室提供,动物合格证号:陕医动证字 08-004),家兔(雄性,体重 2~2.5 kg,西安交通大学医学院动物室提供,动物合格证号:陕医动证字 08-018),CUR(上海三爱思试剂公司),CUR 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 6823-9802),羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD,山东新大精细化工有限公司),其他试剂均为分析纯。

HZQ-F160 型振荡培养箱(哈尔滨市东联电子技术开发有限公司),XW-80A 型斡旋混合器(上海青浦沪西仪器厂),UV-9100 型紫外-可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司),760 CRT 型双光束紫外-可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),RYJ-6A 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器厂)。

**[收稿日期]** 20110427(002)

**[通讯作者]** \*高振坤,硕士研究生,讲师,从事药物与功能性食品研究,E-mail: gaozhenshen@lyu.edu.cn

## 2 方法与结果

### 2.1 姜黄素含量测定

**2.1.1 检测波长的确定** 姜黄素对照品、原料药及处方中所使用的辅料进行紫外图谱扫描。通过对紫外扫描得 CUR,  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, 樟脑, 冰片和薄荷油等拟用辅料紫外吸收光谱图分析, 确定 CUR 的紫外吸收峰为 425 nm, 而空白辅料及 HP- $\beta$ -CD、樟脑等促进剂在该处没有吸收。

**2.1.2 标准曲线的绘制** 精密称取姜黄素对照品 5 mg, 置 100 mL 棕色量瓶中, 加乙醇溶解并稀释至刻度, 作为贮备液。精密量取贮备液 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 mL, 置 25 mL 棕色量瓶中, 加乙醇稀释至刻度, 摇匀, 在 425 nm 处测定吸光度, 以吸光度(A)对质量浓度(C)进行线性回归, 回归方程  $A = 0.1629C + 0.0063$  ( $r = 0.9999$ )。表明姜黄素在 1 ~ 5 mg·L<sup>-1</sup> 呈线性关系。

**2.1.3 精密度试验** 取上述标准曲线项下高(5 mg·L<sup>-1</sup>)、中(3 mg·L<sup>-1</sup>)、低(1 mg·L<sup>-1</sup>)3 个质量浓度的样品, 与日内 0, 5, 10 h 及日间 1, 2, 3 d 进行方法精密度试验。按标准曲线项下方法操作测得各自 RSD 均 < 2%, 表明精密度符合要求。

**2.1.4 回收率试验** 采用加样回收法测定, 精密量取高、中、低 3 个质量浓度的姜黄素对照品, 加入样品中, 依法测定。计算平均回收率为 100.28%, RSD 0.35%。

### 2.2 经皮渗透性考察

**2.2.1 动物皮肤的制备** 取 ICR 小鼠、家兔, 于实验前 24 h 用 4% 硫化钠脱毛处理, 电动剃须刀脱毛处理。断颈处死, 剥离腹背部皮肤。将取下的皮肤平铺于干净的玻璃板上, 角质层朝下。用刀片小心剔除皮下的脂肪组织及粘连物, 蒸馏水和生理盐水冲洗干净, 冷冻保存(保持皮肤湿度), 备用。每次试验前检查皮肤的完整性, 不得有任何破损。

**2.2.2 油/水分配系数的测定** 在测定过程中, 由于已知药物是亲脂性的, 而且脂溶性较大, 试验选择正辛醇为油相, 生理盐水为水相, 采用摇瓶法<sup>[2]</sup>测定药物的表观油/水分配系数。在试验条件下水相中检测不到姜黄素, CUR 的透皮性能可能存在问题; 若用 CUR 为主药制备透皮给药制剂需要选取适当的方法改善其油/水分配系数, 包合后的姜黄素油/水分配系数为  $3.34 \pm 0.02$ 。

**2.2.3 接受液的选取** 分别选择其中具有代表性的乙醇、丙二醇、聚乙二醇水溶液作为接受液进行体外经皮渗透试验<sup>[3]</sup>, 计算药物的经皮累积释放量。

用式  $Q_n = C_n V/A$  计算药物经皮累积渗透量, 其中  $C_n$  为  $t$  时间药物的校正质量浓度,  $V$  为接收液总体积,  $Q_n$  为  $t$  时间单位面积累积渗透量,  $A$  为有效扩散面积(2.8 cm<sup>2</sup>), 以  $Q_n$  对  $t$  做曲线, 并对曲线中的直线部分进行回归, 求出直线斜率, 根据以下公式计算药物的稳态渗透速率  $J_s$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ), 求出增渗比 ER。

$$J_s = \frac{1}{3600} \times \frac{dQ}{dt} \quad (1)$$

$$ER = J_E/J_0 \quad (2)$$

结果表明 30% 聚乙二醇 [ $Q(1.75 \pm 0.50) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ] 和 30% 丙二醇 [ $Q(4.59 \pm 0.11) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ] 作接受液时, 透皮量极少, 而 30% 乙醇生理盐水作为接受液的  $Q = (19.28 \pm 0.13) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 高于另外 2 种溶液。因此选取 30% 乙醇-生理盐水溶液作为姜黄素体外经皮渗透试验接受介质。

**2.2.4 促渗剂对药物渗透的影响** 试验中所用促渗剂有氮酮、薄荷油、樟脑、冰片、 $\beta$ -CD、HP- $\beta$ -CD; 薄荷油、樟脑、冰片均以无水乙醇为溶剂,  $\beta$ -CD、HP- $\beta$ -CD 均以水为溶剂, 采用 Franz 扩散池法, 以时间  $t$  对单位累积渗透量  $Q$  作图, 结果见图 1~4。不同促渗剂中姜黄素 30 h 单位累积渗透量, 结果见表 1, 2。在供药池中分别加入含促渗剂的 CUR 饱和溶液(以不同接受介质为溶媒), 接受池中加入空白接受介质并保证无气泡, 中间放置动物离体皮肤, ( $32 \pm 1$ ) °C 恒温水浴中磁力搅拌, 磁子转速 150 r·min<sup>-1</sup>, 试验中始终保持有固体药物存在, 对照组预处理时供给药物池加入空白接收液, 其他操作同上。在规定时间内取样并更换全部接收介质, 所取样品用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜 ( $32 \pm 1$ ) °C 保温过滤后, 按照分析方法测定并计算药物累计渗透量。每次取样后补加等温的空白接受液。

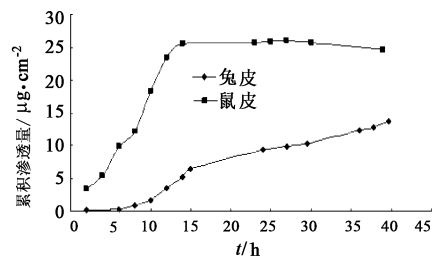


图 1 姜黄素在不同动物皮肤中的经皮渗透曲线

兔皮与鼠皮相比较毛孔大, 时滞短, 但是姜黄素亲脂性强, 家兔皮肤较小鼠厚, 脂肪含量高, 可能导致贮库效应。氮酮对改变药物的渗透性没有作用, 这与药物本身亲脂性强, 油/水分配系数不合适有关; 薄荷油、樟脑、冰片与乙醇的联合使用对 CUR 体

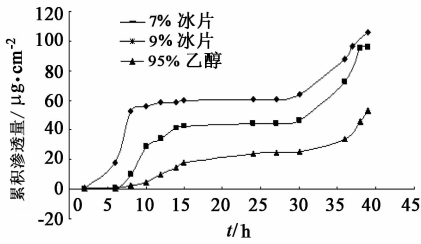


图2 冰片为促渗剂姜黄素经皮渗透曲线

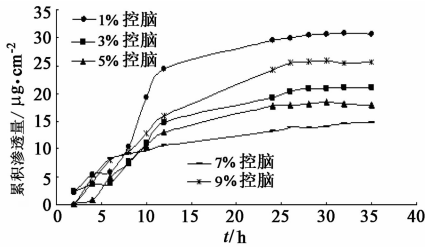


图3 樟脑为促渗剂姜黄素经皮渗透曲线

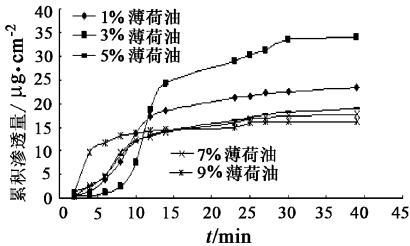


图4 薄荷油为促渗剂姜黄素经皮渗透曲线

外经皮渗透性有明显的促渗作用,但其促渗作用的规律性较差、实验可重复性低。环糊精的促渗作用

表1 姜黄素经皮渗透试验( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

促渗剂	30 h 单位累积药物渗透量 / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$
水	3.69 ± 0.11
1% 氮酮	无
3% 氮酮	无
5% 氮酮	无
7% 氮酮	无
9% 氮酮	无
乙醇	25.61 ± 1.54
1% 冰片	81.08 ± 9.87
3% 冰片	43.51 ± 6.41
5% 冰片	64 ± 5.85
7% 冰片	46.6 ± 4.56
9% 冰片	59.0 ± 5.89
1% 薄荷油	22.53 ± 3.21
3% 薄荷油	33.51 ± 4.51
5% 薄荷油	17.78 ± 2.43
7% 薄荷油	17.53 ± 2.11
9% 薄荷油	16.14 ± 1.98
1% 樟脑	30.53 ± 3.01
3% 樟脑	20.85 ± 2.56
5% 樟脑	18.57 ± 2.21
7% 樟脑	14.04 ± 1.75
9% 樟脑	25.83 ± 2.31

最为显著, $\beta$ 环糊精和羟丙基- $\beta$ -环糊精对姜黄素均有较高的促渗作用;以 $\beta$ 环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精为促渗剂与不加促渗剂的 CUR 透皮速率相比分别增加了 6.65 倍和 11.36 倍,渗透过程近似为零级方程。

表2 环糊精促渗剂对姜黄素经皮渗透的影响( $n=3$ )

促渗剂	$Q-t$ 方程	$r$	经皮渗透速率 $J/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$	ER
水	$Q=0.1215t-0.0682$	0.9961	$0.34 \times 10^{-4} \pm 0.07 \times 10^{-4}$	-
$\beta$ 环糊精	$Q=0.8083t+2.187$	0.9866	$2.25 \times 10^{-4} \pm 0.95 \times 10^{-4}$	6.65
羟丙基- $\beta$ -环糊精	$Q=1.3805t+0.4939$	0.9981	$3.83 \times 10^{-4} \pm 1.13 \times 10^{-4}$	11.36

### 3 讨论

体外经皮渗透性试验结果表明姜黄素经皮渗透量低,需使用促渗方法才能制成合适的透皮给药制剂。因表面活性剂类、二甲基亚砜等对皮肤刺激性大或毒副作用强,试验中未选取此类促渗剂。环糊精对姜黄素有较强的促渗作用,可能是形成了包合物,提高了姜黄素的水溶性,改善了药物的油/水分配系数,促使药物易于透过皮肤。

一般研究认为,角质层是药物透皮的限速因素。而对于亲脂性较强的药物,从角质层到真皮层的转运是限速过程,仅仅降低在角质层的扩散阻力不足以增加渗透速率。由于姜黄素的亲脂性强,其透皮过程的主要障碍可能不是角质层,而是从角质层到

活性表皮的分配过程,有待进一步实验研究证实。本试验初步研究了姜黄素在透皮给药上的可行性,筛选了良好适宜的促渗剂,为姜黄素在透皮给药上的进一步研究提供了实验依据。

### [参考文献]

- [1] 鲍华英. 姜黄素的研究进展[J]. 国外医学:儿科学分册,2003,30(5):254.
- [2] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:255.
- [3] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:379.

[责任编辑 全燕]