

## 不同粒径炉甘石体外透皮渗透作用比较

张杰红<sup>1,2</sup>, 彭月<sup>1,2</sup>, 韦正<sup>1,2</sup>, 刘友平<sup>1,2\*</sup>

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 中药资源系统研究与开发利用省部  
共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

**[摘要]** 目的: 比较不同粒径炉甘石洗剂对外透皮渗透作用的影响。方法: 采用改良 Franz 扩散池, 以离体大鼠皮肤为渗透屏障, 用滴定法测定氧化锌的渗透量, 并计算透皮速率常数、滞后时间。结果: 氧化锌的体外透皮渗透符合零级动力学方程, 其中 1000 目粒径炉甘石体外渗透效果相对较好。结论: 随着炉甘石粒径的减小, 氧化锌的累计渗透量有增高趋势, 有利于透皮渗透。

**[关键词]** 炉甘石; 不同粒径; 氧化锌; 透皮渗透

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0005-03

### Comparative on *in vitro* Transdermal Permeability of Calamine with Different Sizes

ZHANG Jie-hong<sup>1,2</sup>, PENG Yue<sup>1,2</sup>, WEI Zheng<sup>1,2</sup>, LIU You-ping<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;  
2. Laboratory Constructed by People's Republic of China and Sichuan Province in Systematically Research  
and Development Utilization of Traditional Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare transdermal permeability properties *in vitro* of Calamine lotion with different mesh size. **Method:** Modified Franz diffusion cell was used, excised rat skin was applied as permeability barriers. Permeability quality of ZnO was determined by titration, transdermal rate constant and lag time were computed. **Result:** Transdermal permeability *in vitro* of ZnO *in vitro* was in accordance with zero-order release kinetics. Compared with other size, transdermal permeability *in vitro* of Calamine with 1 000 mesh size was relatively good. **Conclusion:** With size of Calamine decreasing, accumulative penetration amount trended to increase, and contributed to transdermal permeability.

**[Key words]** Calamine; different sizes; ZnO; transdermal permeability

炉甘石为碳酸盐类矿物方解石族菱锌矿, 主含碳酸锌 ( $ZnCO_3$ ), 经炮制后  $ZnCO_3$  转化为有效成分氧化锌 ( $ZnO$ ), 具有解毒明目退翳, 收湿止痒敛疮的

功效, 多外用于眼病及皮肤病, 主治目赤肿痛, 眼缘赤烂, 翳膜胬肉, 溃疡不敛, 脓水淋漓, 湿疮, 皮肤瘙痒等, 是临床外用制剂中的常用药物<sup>[1]</sup>。本试验将不同粒径的炉甘石制成洗剂, 考察洗剂中氧化锌的体外透皮作用, 为提高药材的利用率、减少药材用量提供试验依据。

#### 1 材料

TT-6 型体外透皮吸收仪 (天津市正通科技有限公司), FA2004N 型电子天平 (上海民桥精密科学仪器有限公司), SE2 型赛多利斯 1/100 万电子天平、WZJ6 型振动磨 (东莞市天祺研磨科技有限公司),

**[收稿日期]** 20110620(002)

**[基金项目]** 中医药行业科研专项(201007011-10)

**[第一作者]** 张杰红, 在读硕士研究生, 从事中药化学成分与质量标准研究, Tel: 15281090942, E-mail: zhangjiehong.f@163.com

**[通讯作者]** \* 刘友平, 研究员, 博士生导师, 从事中药质量标准及药效物质基础研究, Tel: 028-61800235, E-mail: yxjxsy@cdutcm.edu.cn

P7-00058 型箱式电阻炉(沈阳市节能电炉厂), FW100 型高速万能粉碎机(北京市中兴伟业仪器有限公司), SJ303-250 型多功能搅拌机(浙江苏泊尔公司)。

氮酮(药用,天津市津科精细化工研究所), 生理盐水(四川科伦药业股份有限公司), 苯扎溴铵溶液(南昌白云药业有限公司), 甘油、硫化钠、水合氯醛(均由成都市科龙化工试剂厂提供), 炉甘石经成都中医药大学卢先明教授鉴定为碳酸盐类矿物方解石族菱锌矿。ZnO 标准物质来源于国防科工委, 批号 GBW(E)060310, 纯度 99.96%。

健康清洁级 SPF 大鼠, 雌性, 体重(160 ± 10) g, 由四川省医学科学院实验动物研究所提供, 合格证号 SCXK(川)2004-16。

## 2 方法与结果<sup>[2,4]</sup>

### 2.1 不同粒径炉甘石的制备

**2.1.1 常规粉碎** 取 24 目的炉甘石原药材置马弗炉 400 °C 煅烧 4 h 取出, 加 5 倍量水研磨至糊状, 再加 50 倍量水搅拌, 静置 8 min, 倾出上层混悬液, 加水搅拌, 水飞 6 次, 将水飞混悬液静置 21 h 以上, 于 120 °C 干燥, 即得。

**2.1.2 超微粉碎** 取 24 目的炉甘石原药材置马弗炉 400 °C 煅烧 4 h, 取出, 使用振动磨将其分别粉碎 8, 20, 45 min 得 300, 400, 500 目的炉甘石, 而将经过煅制的炉甘石, 加入 95% 乙醇粉碎 10 min, 干燥, 即得 1000 目炉甘石。

**2.2 不同粒径炉甘石洗剂的制备** 取不同粒度的炉甘石粉末 9.0 g, 精密称定, 分别加甘油 5 mL 研成糊状, 再加入 0.25% 羧甲基纤维素钠 2 mL, 搅拌, 加水 10 mL, 氮酮 1 mL, 搅匀, 备用。

**2.3 含量测定** 参照 2010 年版《中国药典》炉甘石项下的含量测定方法, 并对该方法进行了完善<sup>[1]</sup>。

**2.3.1 线性关系考察** 精密称取 ZnO 0.8, 2, 4, 3, 5.9, 11.9 mg 置锥形瓶中, 加稀盐酸 10 mL, 振摇使溶解, 加浓氨试液与氨-氯化铵缓冲液(pH 10.0)各 10 mL, 摇匀, 加磷酸氢二钠试液 10 mL、30% 三乙醇胺溶液 10 mL 及铬黑 T 指示剂 0.022 g, 用乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol·L<sup>-1</sup>)滴定至溶液由紫红色变为纯蓝色。每 1 mL 乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol·L<sup>-1</sup>)相当于 4.069 mg 的 ZnO。以 ZnO 质量  $X$  为横坐标, 以乙二胺四醋酸二钠滴定液的体积  $Y$  为纵坐标, 绘制标准曲线, 得线性回归方程  $Y =$

$0.1773X - 0.0489$  ( $r = 0.9991$ ), 线性范围 0.8 ~ 11.9 mg。

**2.3.2 精密称取** 精密称取 6 份 ZnO 3.6 mg, 按 2.3.1 项下方法操作, 记录滴定液的用量, 得 RSD 0.50%。结果表明该方法精密度良好。

**2.3.3 加样回收率试验** 精密称取已知 ZnO 含量的炉甘石 5 份, 加入 ZnO, 按 2.3.1 项下方法操作, 滴定 ZnO 的含量, 计算回收率为 97.26%, RSD 1.21%。

**2.4 试验皮肤的制备** 先用 10% 水合氯醛生理盐水溶液将大鼠麻醉(3 μL·g<sup>-1</sup>), 再用 8% Na<sub>2</sub>S 乙醇溶液脱去腹部毛, 饲养 24 h 以上, 处死, 取皮, 剥离皮下脂肪和筋膜, 用生理盐水清洗净, 用 1% 苯扎溴铵溶液防腐浸泡 30 min, 再用生理盐水洗净, 置于生理盐水中, 于 -20 °C 条件下保存, 备用。试验时取出, 室温下自然解冻。

**2.5 体外透皮吸收** 采用改良 Franz 扩散池(接受池体积为 12 mL), 固定装置, 将 50% 乙醇生理盐水(使用前超声脱气 30 min)加入接受池中, 当加热水循环器温度达到 37 °C 时, 剪取适当大小、完整的皮肤固定在扩散池上, 使角质层面向供给池, 真皮层面向扩散池, 确认无气泡存在, 供给池中加入 5 mL 洗剂, 顶端用塑料薄膜密封。保持(37 ± 0.5) °C 的恒温水浴, 磁力搅拌速率为 200 r·min<sup>-1</sup>, 分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 从样品接受池中取出全部溶液, 立即用新鲜接收液润洗, 再加等体积、相同温度的新鲜接收液(注意保持皮肤下层与液面紧密接触并排除所有气泡)。样液于 120 °C 下干燥, 即得。按 2.3.1 项下方法测定扩散液中氧化锌的含量, 计算各时间点的单位面积累积透过量  $Q$ (mg·cm<sup>-2</sup>)。

$Q_n = (\sum C_n V) / A, \sum C_n = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots + C_j$ , 式中  $Q$  为单位面积累积渗透量,  $A$  为接受池有效接触面积为(2.25 cm<sup>2</sup>),  $V$  为接受池体积(12 mL),  $j$  为接受池取样时间,  $C_j$  为第  $j$ ( $j \leq n - 1$ ) 个取样点测得的药物质量浓度(g·L<sup>-1</sup>)。

**2.6 试验数据** 不同粒径炉甘石洗剂中的 ZnO 单位面积累积渗透量  $Q$ , 以 ZnO 的单位面积累积渗透量  $Q$  对时间  $t$  做体外透皮动力学曲线, 见图 1。以 ZnO 的单位面积累积渗透量  $Q$  对时间  $t$  做线性回归方程,  $r$  为所得方程对零级动力学方程的拟合度, 所得直线的斜率  $J$ (mg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>) 为稳态透皮速率常数, 将稳态直线推至时间轴, 得渗透时滞  $T_{lag}$ (h), 增渗比(ER)的计算以含 200 目炉甘石的洗剂中氧化锌的透皮速率常数做参比, 结果见表 1。

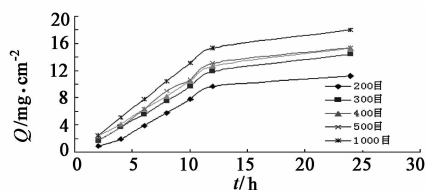


图1 不同粒径炉甘石洗剂中 ZnO 24 h 内的渗透动力学曲线

由图1可知,不同粒径炉甘石制成的洗剂中氧化锌在12 h以内渗透量呈现递增的趋势,12 h以后 ZnO 的渗透量基本达到饱和。

表1 不同粒径炉甘石洗剂中氧化锌12 h内的渗透动力学方程及透皮吸收参数( $n=5$ )

粒度/目	$Q-t$ 方程	$r$	$J/\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	$ER$	$T_{lag}/\text{h}$
200	$Y=0.9064X-1.3305$	0.993	0.9064	-	1.4679
300	$Y=1.0173X-0.4375$	0.9991	1.0173	1.122	0.4301
400	$Y=1.0277X+0.1781$	0.9987	1.0277	1.134	-
500	$Y=1.1562X-0.6807$	0.9966	1.1562	1.276	0.5887
1000	$Y=1.3021X-0.0814$	0.9991	1.3021	1.437	0.0625

由表1可知,不同粒径炉甘石洗剂中 ZnO  $Q-t$  呈良好的线性关系( $r > 0.995$ ),体外透皮渗透符合零级动力学方程,即在12 h内体外透皮速率接近恒速(与药物浓度无关),作用时间较长。常规粉碎(200目)的透皮速率常数为 $0.9064 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ,渗透时滞为1.4679 h,随着粒径的减小,氧化锌  $J$  逐渐增大,400目炉甘石不存在时滞,500目炉甘石渗透时滞为0.5887,300,400目炉甘石时滞有降低趋势,表明1000目炉甘石的透皮作用相对较好。

### 3 讨论

参考文献[5],本试验主要考察粒径对炉甘石体外透皮渗透的影响,故不加 ZnO,以免影响实验结果。考察促透剂氮酮的用量,结果表明加入氮酮1 mL以上时,ZnO 的渗透量不发生显著变化。

测定方法参照2010年版《中国药典》一部炉甘石项下的 ZnO 含量测定方法,但由于滴定时测定接受池中的 ZnO,故不需过滤及用氨-氯化铵缓冲液(pH 10.0)1份与水4份的混合液洗涤,考虑到 ZnO 的渗透量较少,且三乙醇胺主要起掩蔽  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Sn}^{4+}$ ,  $\text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  的作用,故加入10 mL,试验通过考察铬黑T指示剂的加入量,最后确定为0.022 g,便于滴定终点的判断。

本试验为了避免  $\text{Na}_2\text{S}$  溶液脱毛时对皮肤造成的损害,故脱毛后再将大鼠饲养24 h以上,从而消除对试验结果的影响。

不同粒径的炉甘石洗剂,其体外渗透过程均符合零级方程,但经超微粉碎后,能提高药物累计渗透量及透过率,1000目炉甘石的累积渗透量相对较高,渗透时滞相对较低,故超微粉碎能促进药物的透皮渗透。但经超微粉碎后颗粒是否对皮肤敏感部位产生刺激性以及是否会发生团聚,有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2011:211.
- [2] 俞忠明,戴诗文,寿旦,等.超微粉碎工艺对血竭透皮吸收的影响研究[J].浙江中医药杂志,2008,43(6):359.
- [3] 柳娜.纳米炉甘石的研究[D].武汉:华中科技大学,2005.
- [4] 王利胜,赖宝林,吴阳,等.氮酮对跌打活络微乳喷雾剂体外透皮吸收影响的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):27.
- [5] 谢顶仁.复方炉甘石洗剂的制备及质量控制[J].中国药房志,2008,19(7):531.

[责任编辑 仝燕]