

DOI:CNKI:11-3495/R.20110314.0940.005

靛玉红体外透皮研究

吕游春,刘幸平,张兴德*
(南京中医药大学,南京 210046)

[摘要] 目的:研究靛玉红在不同接受液和促渗剂条件下的体外透皮情况。方法:采用 Franz 透皮扩散池,以离体小鼠皮肤为透皮屏障,用高效液相色谱法检测不同接受液及渗透促进剂对靛玉红的累积透过量及透过率的影响。结果:不同接受液对靛玉红透过量的影响不同,其中 40% 乙醇生理盐水最好,透过率为 28.77%;不同促渗剂对靛玉红透过量的影响不同,其中 5% 冰片促渗效果最好,透过率为 50.23%。结论:以 40% 乙醇生理盐水为接受液,冰片为促渗剂,靛玉红的体外渗透效果最好。

[关键词] 经皮渗透;促渗剂;靛玉红

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0029-03

Indirubin of Natural Indigo *in vitro* Transdermal Research

LV You-chun, LIU Xing-ping, ZHANG Xing-de*
(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210024, Chinese)

[Abstract] **Objective:** To study the condition of agent *in vitro* transdermal of indirubin under different accepted liquid and penetration enhancers. **Method:** The influence of indirubin accumulated permeability and through percentage of indirubin on different acceptable solution and penetration enhancers was detected by HPLC and Franz's diffusion cell with excised mouse skin as percutaneous permeation barrier. **Result:** The effect of permeability of indirubin with different accepted liquid was different, the best accepted liquid was 40% ethanol saline and the through percentage was 28.77%; the effect of permeability of indirubin with different penetration enhancers was different, the best penetration enhancer was 5% borneol and the through percentage was 50.23%. **Conclusion:** The best effect of permeability of indirubin was with the condition of 40% ethanol saline as the accepted liquid and 5% borneol as the penetration enhancers.

[Key words] percutaneous penetration; penetration enhancers; indirubin

靛玉红为一双咪唑类药物,是青黛中主要成分之一,对多种移植性动物肿瘤有抑制作用,能破坏白血病细胞,并且能增强动物的单核巨噬细胞系统的吞噬能力^[1]。靛玉红口服有胃肠道反应,如:轻度腹

痛、腹泻、恶心呕吐等现象,而经皮给药系统能避免其胃肠道反应,并且血药浓度平缓。因此,经皮给药系统近年来备受关注,本文以靛玉红为研究对象,采用 Franz 扩散池法,以 HPLC 测定并计算靛玉红的透过量及透过百分率,筛选靛玉红的体外透皮实验条件,为其不同经皮给药剂型的研究提供依据。

1 仪器与试剂

SPD-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),TP-5 智能透皮扩散仪(天津富兰斯电子科贸有限公司)。

靛玉红对照品(中国药品生物制品检定所提供,

[收稿日期] 20100909(002)

[基金项目] 江苏省中医药局课题(HL07066)

[第一作者] 吕游春, 硕士, Tel: 15996312544, E-mail: lyc1986314@126.com

[通讯作者] *张兴德, Tel: 025-85811063, E-mail: xingde2293@126.com

[网络出版时间] 2011-03-14 09:40

批号 717-200204)。甲醇为色谱纯(汉邦试剂公司),冰乙酸为分析纯(南京化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 方法学考察

2.1.1 色谱条件 AKZONOBEL Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm)。流动相甲醇-0.2%冰乙酸(67:33),柱温 30 °C,流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 289 nm。

2.1.2 对照品溶液制备 取靛玉红对照品约 3.76 mg,精密称定后置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解,稀释至刻度,摇匀,即得对照品母液。精密量取 2 mL 对照品母液置 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解,稀释至刻度,摇匀,即得 7.52 mg·L⁻¹的靛玉红对照品溶液。

2.1.3 线性关系考察 取对照品母液,分别稀释至 1.88, 3.76, 7.52, 11.28, 18.80 mg·L⁻¹的对照品溶液,分别取样 10 μL,按 2.1.1 项下的色谱条件测定,以峰面积(Y)为纵坐标,以靛玉红的质量浓度(X)为横坐标,得到线性回归方程 $Y = 59\,989X + 8\,772.6$ ($r = 0.999\,9$)。结果表明,靛玉红在 1.88 ~ 18.8 mg·L⁻¹与峰面积有良好的线性关系。

2.2 体外透皮实验

2.2.1 药物的制备 精密称取靛玉红对照品 1.07 mg 于 25 mL 量瓶中,甲醇溶解,稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 鼠皮的制备 取健康雄性小鼠以 8% 硫化钠溶液涂于腹部皮肤,饲养 24 h 后处死,取腹部皮肤,除去皮下脂肪组织和粘连物,用生理盐水反复冲洗干净后保存在 -20 °C 备用。

2.2.3 体外透皮实验

2.2.3.1 接受液筛选 采用 TP-5 智能 Franz 扩散池,其接受池体积为 16.0 mL,释药面积为 2 cm²,取预处理过的鼠皮,用滤纸反复吸干后,在角质层一面加入 2.2.1 项下的药物 0.5 mL,分别以生理盐水、20% 乙醇生理盐水、40% 乙醇生理盐水、1% 十二烷基硫酸钠、20% PEG-400 等溶液为接受液进行透皮实验,恒温磁力搅拌,磁力搅拌速度 200 r·min⁻¹,水浴温度(37 ± 0.1) °C,于 24 h 取出接受液 1 mL。接受液经 0.45 μm 滤膜过滤,取滤液 10 μL,按 2.1.1 项下的色谱条件测定靛玉红含量,计算药物透过量。

2.2.3.2 促渗剂筛选 采用 TP-5 智能 Franz 扩散池,接受池体积为 16.0 mL,释药面积为 2 cm²,取预处理过的鼠皮,用滤纸反复吸干后,在角质层一面加

入 2.2.1 项下的药物 0.5 mL,并加入不同促渗剂,以 40% 乙醇生理盐水为接受液,恒温磁力搅拌,磁力搅拌速度 200 r·min⁻¹,水浴温度(37 ± 0.1) °C,于 24 h 内不同时间点取样 1 mL,并补充空白接受液。接受液经 0.45 μm 滤膜过滤,取滤液 10 μL,按 2.1.1 项下的色谱条件测定靛玉红含量,计算药物透过量。

试验中所采用的促渗剂有 5% 氮酮、5% 丙二醇、5% 冰片、5% 氮酮 + 5% 冰片。

2.2.4 数据处理 按如下公式计算渗透量(Q)、透过率(T):

$$Q = C \times V/A$$

$$T = Q \times A/M \times 100\%$$

其中,A 为释放面积,C 为接收液中靛玉红的质量浓度,V 为接收液总体积,M 为药物总量

2.3 结果

2.3.1 不同接受液对靛玉红体外透皮的影响 由表 1 可知不同接受液对靛玉红的透过有较大影响,其中采用 40% 乙醇生理盐水作为接受液时,更有利于其透过。

表 1 不同接受液对靛玉红体外透皮的影响

No.	接受液	透过量/ μg·cm ⁻²	透过率/%
1	生理盐水	1.15	0
2	20% 乙醇生理盐水	1.15	10.77
3	40% 乙醇生理盐水	2.92	28.77
4	1% 十二烷基硫酸钠	0.53	4.98
5	20% PEG-400	0.25	2.30

2.3.2 不同促渗剂对靛玉红体外透皮的影响 由表 2 可知促渗剂对靛玉红体外透皮有较大影响,其中氮酮、氮酮与冰片混合作为促渗剂对其透过有抑制作用,而丙二醇对其透过无明显促进作用,但单纯用冰片对其透过有一定的促进作用,而由表 3 及图 1 透皮曲线可知不同促渗剂的渗透速率为 5% 冰片 > 5% 丙二醇 > 不加促渗剂 > 5% 氮酮 + 5% 冰片 > 5% 氮酮。

3 讨论

靛玉红是脂溶性物质,在水中的溶解度极小,为了满足实验的漏槽条件,在进行体外透皮实验时,就需要选择合适的接受液,常常加入一些能增加药物溶解度的辅助物质,如乙醇、PEG-400、表面活性剂等^[2-3],本实验采用 40% 的乙醇作为靛玉红体外实验的接收液。

表2 靛玉红在不同促渗剂条件下不同时间点的透过率($\bar{x} \pm s, n=3$)

%

不同促渗剂	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
A	1.33 ± 0.23	5.36 ± 0.10	10.56 ± 0.20	17.05 ± 0.43	21.53 ± 0.15	27.30 ± 0.09	31.35 ± 0.23
B	0.03 ± 0.01	1.02 ± 0.10	3.59 ± 0.22	5.98 ± 0.22	7.67 ± 0.18	9.76 ± 0.14	12.08 ± 0.17
C	0.54 ± 0.09	4.53 ± 0.18	9.05 ± 0.23	15.05 ± 0.17	19.63 ± 0.12	24.79 ± 0.16	32.24 ± 0.14
D	2.38 ± 0.14	9.14 ± 0.10	15.08 ± 0.18	23.23 ± 0.37	32.24 ± 0.21	40.42 ± 0.18	50.23 ± 0.24
E	0.08 ± 0.02	2.12 ± 0.12	4.86 ± 0.19	6.84 ± 0.16	9.10 ± 0.24	10.87 ± 0.28	12.95 ± 0.18

注:A. 不加促渗剂;B. 5% 氮酮;C. 5% 丙二醇;D. 5% 冰片;E. 5% 氮酮 + 5% 冰片(表3同)。

表3 靛玉红在不同促渗剂作用下的透过方程

不同促渗剂	线性方程	r	J
A	$Y = 5.1758X - 4.3484$	0.9985	5.18
B	$Y = 2.0612X - 2.5116$	0.9970	2.06
C	$Y = 5.2219X - 5.7699$	0.9966	5.22
D	$Y = 7.9737X - 7.2199$	0.9971	7.97
E	$Y = 2.1553X - 1.933$	0.9987	2.16

据文献报道^[4-7]透皮促进剂常用的有表面活性剂、氮酮、丙二醇、中药促渗剂等,而其中氮酮运用最广,但从本实验来看,冰片促渗效果要好于氮酮以及冰片与氮酮混合物,其可能原因是靛玉红与氮酮的相容性要大于其与接受液的相容性,因此,在选择促渗剂时应根据自身药物性质来选择透皮促渗剂。

[参考文献]

[1] 吴莲明. 青黛治疗慢性粒细胞白血病有效成分的研究

(1)报[J]. 中草药,1978,16(4):1.

- [2] 邹玉繁,汪小根. 跌打止痛巴布剂体外透皮吸收实验[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(11):1327.
- [3] 林亚平,赵颖,张永萍,梁光义. 雪上一枝蒿涂膜剂、凝胶剂和巴布剂体外经皮渗透过程的比较[J]. 中国中药杂志,2007,32(3):203.
- [4] 宇克莉,孙建华,张世林,等. 透皮吸收促进剂对柴胡解热方水提液体外透皮吸收的影响[J]. 山东医药,2005,45(5):16.
- [5] 王芳,宋霄宏,赵斌. 透皮吸收促进剂在巴布剂中的应用及研究[J]. 中国药业,2008,17(13):1.
- [6] 何峻瑶,侯世祥. 几种常用中药促渗剂对蒿甲醚体外透皮性能的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(10):1130.
- [7] 郭伟英,聂传平,曹洪昭. 布洛芬传递体的制备及体外透皮研究[J]. 中国医药工业杂志,2010,41(3):191.

[责任编辑 仝燕]

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110314.0940.005.html>

简 讯

据中国高等学校自然科学学报研究会、中国科学技术期刊编辑学会 2009 年统计结果报道,2008 年《中国实验方剂学杂志》登载的学术论文中,有 224 篇被美国化学文摘(CA)收录,标志着《中国实验方剂学杂志》已成为 CA 在国内的主要统计源期刊之一,也标志着该杂志的学术水平又迈上了一个新台阶。

在此,谨向热心于《中国实验方剂学杂志》审稿、组稿工作的人员表示衷心感谢,向各学术论文作者对《中国实验方剂学杂志》工作支持表示诚挚谢意!