

文章编号 1006-8147(2014)04-0320-03

论 著

不同促渗剂对秦皮甲素乳膏透皮吸收的影响

王丽峰¹, 张思培², 王 阳¹, 王 艳²

(天津中医药大学 1. 实验教学部; 2. 中药学院, 天津 300193)

摘要 目的: 制备秦皮甲素乳膏, 并通过动物离体透皮吸收实验, 选择秦皮甲素乳膏中最佳透皮吸收促渗剂。方法: 采用透皮扩散装置, 以生理盐水为接收介质, 以小鼠离体腹部皮肤为透皮屏障, 优选出最佳的透皮吸收促渗剂。结果: 最优的透皮吸收促渗剂为 5% 冰片, 最佳处方的动力学方程为: $y=0.668x+1.8256$, $r=0.9991$ 。结论: 5% 的冰片作为秦皮甲素乳膏的透皮吸收促渗剂具有良好的效果。

关键词 秦皮甲素; 乳膏; 促渗剂; 透皮吸收; 小鼠

中图分类号 R94

文献标志码 A

Effects of different types of penetration enhancers on percutaneous absorption of aesculin cream

WANG Li-feng¹, ZHANG Si-pei², WANG Yang¹, WANG Yan²

(1. Experiment Teaching Center; 2. School of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract **Objective:** To prepare aesculin cream and to study the effect of four types of penetration enhancers on percutaneous absorption of aesculin across mice skin. **Methods:** Diffusion cell method was applied to investigate transdermal absorption behavior of the aesculin cream using isolated mouse skin as barrier to determine the best penetration enhancer. **Results:** Optimal penetration enhancer was the 5% borneol. The dynamic equation of the best formulation was $y=0.668x+1.8256$, $r=0.9991$. **Conclusion:** 5% borneol as aesculin cream penetration enhancer is the best.

Key words aesculin; cream; penetration enhancer; percutaneous absorption; mice

秦皮甲素又名马栗树皮甙、七叶灵, 主要来源为七叶树科植物欧洲七叶树 (*Aesculus hippocastanum* Linn)、木犀科植物苦枥白蜡树 (*Fraxinus rhynchophylla* Hance) 的树皮^[1], 是传统中药秦皮的主要有效成分之一。秦皮甲素具有抗炎镇痛、抗紫外线、抗氧化及延缓衰老的作用, 开发秦皮甲素新型美容美白的乳膏产品具有广阔的前景^[2]。美白乳膏产品应具有良好的渗透性, 故考察秦皮甲素制备成乳膏后是否具有良好的渗透性极为重要, 不同促渗剂对渗透作用具有不同的影响, 本试验选用常用的 4 种促渗剂对乳膏中秦皮甲素的促渗作用进行研究, 从而优选秦皮甲素乳膏的促渗剂。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 Thermo Fisher Ultimate 3000 型高效液相色谱仪; FA1004 型分析电子天平 (上海精科公司, 万分之一); TK-20B 型透皮扩散试验仪 (上海铂凯科技贸易有限公司); 水浴锅 (巩义市予华仪器有限公司); UV-6100PCS 型紫外可见分光光度计 (上

海美谱达仪器有限公司); KQ-300B 超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

1.1.2 动物 雄性小鼠, 体质量 (25±1)g, 购于北京华阜康生物科技股份有限公司。

1.1.3 试剂与药品 秦皮甲素标准品 (批号: 110740-200104 中国药品生物制品检定所); 秦皮甲素样品 (含量 98%, 武汉尹和化工有限公司); 甲醇 (天津市康科德科技有限公司, 色谱纯); 氮酮、三乙醇胺 (天津芸熙生物技术有限公司, 分析纯); 冰片 (天津天士力湖南新晃天然冰片有限公司, 分析纯); 薄荷油 (天津市北联精细化学品开发有限公司, 分析纯); 丙二醇 (天津芸熙生物技术有限公司, 分析纯); 硬脂酸 (天津市化学试剂批发公司, 分析纯); 单硬脂酸甘油酯 (天津市光复精细化工研究所, 分析纯); 液状石蜡 (天津市化学试剂批发公司, 化学纯); 凡士林 (天津市风船化学试剂科技有限公司, 分析纯); 羊毛脂 (天津市博迪化工有限公司, 分析纯); 尼泊金乙酯 (天津大学科威公司, 分析纯); 无水乙醇 (天津市康科德科技有限公司, 分析纯)。

1.2 方法

1.2.1 秦皮甲素分析方法的建立

1.2.1.1 波长的选择: 秦皮甲素标准品溶液 (精密称

基金项目 天津市科技支撑计划项目资助 (10ZCZDSY12400)

作者简介 王丽峰 (1980-), 女, 实验师, 硕士, 研究方向: 药物制剂分析; 通信作者: 王艳, E-mail: wanglif930@163.com。

取秦皮甲素对照品,适量甲醇溶解,配制成 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准液),不含秦皮甲素的空白乳膏鼠皮透过液(透皮 10 h 后取 4 mL 过滤水浴蒸干,用甲醇定容到 5 mL, $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤),在 190~900 nm 进行紫外扫描。结果表明在 336 nm 处,秦皮甲素有最大吸收,空白无干扰^[3]。

1.2.1.2 高效液相色谱条件:色谱柱:Hypersil ODS ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$),流动相:甲醇-水(20:80),检测波长:336 nm,流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量: $5 \mu\text{L}$ ^[4]。

1.2.1.3 标准曲线的建立:精密称取秦皮甲素对照品 1.00 mg,置 10 mL 量瓶中,加甲醇使溶解,并稀释至刻度,摇匀,得标准储备液。分别取储备液 2、4、6、8、10、12、14、16、20 μL 按上述色谱条件自动进样,记录所得峰面积。以秦皮甲素的进样体积(X, mL)为横坐标,以峰面积(A)为纵坐标,绘制标准曲线,建立秦皮甲素的回归方程 $A = 3.2926X - 0.5767$, $r = 0.9999$ 。结果表明秦皮甲素在 $0.2 \sim 2 \mu\text{g}$ 范围内,进样体积与峰面积呈良好线性关系。

1.2.1.4 精密度试验:取浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准品溶液,自动进样 $5 \mu\text{L}$,重复 6 次,秦皮甲素峰面积 RSD 值为 0.05%,表明此仪器的精密度良好。

1.2.1.5 稳定性试验:取浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准品溶液,自动进样 $5 \mu\text{L}$,分别以 0、2、4、6、8、10、24、48 h 进样,48 h 内 8 次测定秦皮甲素的峰面积,计算秦皮甲素峰面积 RSD 值为 0.54%。表明秦皮甲素溶液在 48 h 内稳定性良好。

1.2.1.6 加样回收率:取已知准确含有秦皮甲素 0.1 g 的样品,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,精密加入秦皮甲素标准品 3 mL,超声溶解。放置室温,加甲醇定容。 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,精密量取续滤液 $5 \mu\text{L}$ 进样,记录峰面积,计算含量,6 组加样回收率均值为 100.12%, RSD 值为 0.86%。结果表明在该条件下测定秦皮甲素的方法准确可靠。

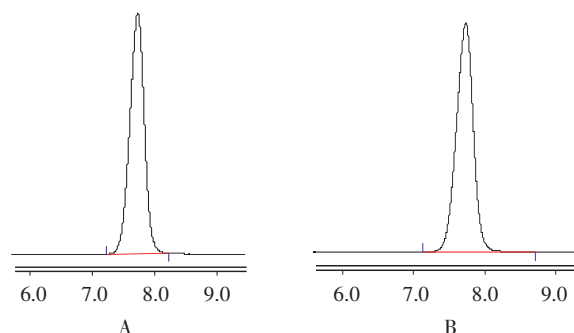
1.2.2 透皮扩散实验

1.2.2.1 离体鼠皮的制备:取实验用小鼠,处死。分离取下腹部鼠皮,除去鼠毛,用刀片及镊子小心剔除皮下的脂肪组织及粘连物,用 0.9% 生理盐水反复冲洗干净,置于烧杯中,加入生理盐水浸润鼠皮,密闭存于 -4°C 低温冰箱中保存,备用,1 周之内用完。每次实验前仔细检查鼠皮的完整性,保证无任何破损^[5]。

1.2.2.2 乳膏的制备:各组制备秦皮甲素乳膏 10 g,处方组分为秦皮甲素 0.1 g,硬脂酸 1.20 g,单硬脂酸甘油酯 0.35 g,液状石蜡 0.60 g,凡士林 0.10 g,羊毛脂 0.50 g,三乙醇胺 0.04 g,尼泊金乙酯 0.01 g,蒸馏

水适量^[6]。1,2,3 组分别含 1%,2%,4% 的氮酮;4,5,6 组分别含 2.5%,5%,10% 的丙二醇^[7];7,8,9 组分别含 1%,5%,9% 的冰片;10,11,12 组分别含 1%,3%,5% 的薄荷油^[8]。

1.2.2.3 透皮扩散实验:将处理好的鼠皮从冰箱中取出,用生理盐水泡至室温,固定在扩散池上。真皮一侧与接收液接触,角质层面向供给池,用夹子固定,加入生理盐水,并倾斜将气泡排尽,平行做 3 组^[7]。供给池供给面上均匀涂上 1 g 供试乳膏,磁力搅拌速度为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,水浴温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。分别于 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8 h,从接受池中取出适量接受液,同时向接受池中补加等量的接收液,注意排尽气泡。取出接收液后用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,HPLC 进样分析^[8]。秦皮甲素对照品和样品 HPLC 图见图 1。



A. 秦皮甲素对照品; B. 样品

图1 秦皮甲素乳膏渗透液 HPLC

Fig 1 HPLC of aesculin cream receptor fluid

2 结果

以取样时间为横坐标,累积透皮率为纵坐标,绘制取样时间-累积透皮率曲线,见图 2,结果表明 5% 冰片促渗效果最好。对不同种类及浓度的促渗剂以累积渗透量与时间进行 weibull 拟合,动力学参数见表 1, T_d 为溶出 63.2% 所需要的时间,从所得结果可见以 5% 冰片做促渗剂时 T_d 最小,渗透效果最好。

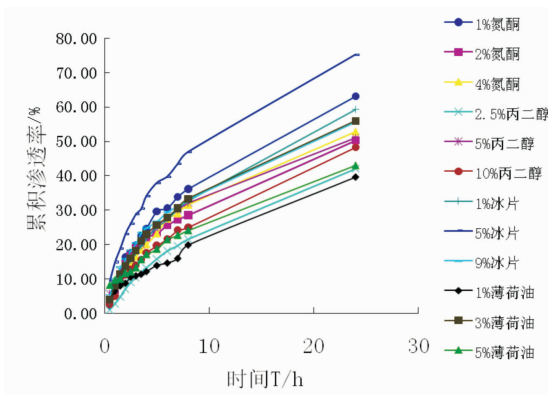


图2 不同浓度及种类促渗剂时间-累积透皮率曲线图

Fig 2 The transdermal cumulant curve of different enhancers at different concentrations

表 1 秦皮甲素乳膏透皮释药方程

Tab 1 Permeation kinetic equations of aesculin cream

组别	回归方程	r	Td
1%氮酮	$y=0.904\ 0x+2.601\ 5$	0.979 8	17.773 0
2%氮酮	$y=0.723\ 8x+2.496\ 1$	0.982 9	31.453 8
4%氮酮	$y=0.833\ 6x+2.710\ 0$	0.993 0	25.812 9
2.5%丙二醇	$y=0.993\ 8x+3.432\ 4$	0.984 7	31.616 4
5%丙二醇	$y=0.649\ 0x+2.314\ 3$	0.997 3	35.369 7
10%丙二醇	$y=0.804\ 0x+2.830\ 4$	0.989 0	33.790 4
1%冰片	$y=0.820\ 8x+2.591\ 9$	0.992 6	23.516 5
5%冰片	$y=0.668\ 0x+1.825\ 6$	0.999 1	15.372 9
9%冰片	$y=0.678\ 2x+2.265\ 7$	0.993 4	28.241 2
1%薄荷油	$y=0.601\ 7x+2.799\ 1$	0.987 8	104.774 3
3%薄荷油	$y=0.758\ 0x+2.468\ 5$	0.994 7	25.961 9
5%薄荷油	$y=0.505\ 6x+2.357\ 4$	0.9739 97	105.839 7

3 讨论

本实验制备了秦皮甲素乳膏,建立了透皮吸收研究方法,考察了氮酮、丙二醇、冰片及薄荷油不同浓度的透皮吸收促进剂对秦皮甲素乳膏体外透皮吸收的效果,实验方法快速、有效、准确。

冰片,又名片脑、龙脑香、梅花脑等,是龙脑香科植物龙脑香的树脂和挥发油加工品提取获得的结晶,是近乎于纯粹的右旋龙脑。研究发现冰片的

促吸收作用主要在角质层,可能由于冰片改变脂质分子的排列和增加其流动性。另外冰片还能增加完整皮肤及其去角质层皮肤的贮库效应^[9]。冰片作为一种透皮吸收促进剂,具有起效快、效果好、副作用小等优点,充分重视和利用冰片这一特点将会有广阔的发展前景。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 254
- [2] 方莲花, 吕扬, 杜冠华. 秦皮的药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(23): 2732
- [3] 方睿, 张海鸣, 王成芳, 等. 不同透皮吸收促进剂对灯盏花素凝胶剂透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1174
- [4] 季申, 王柯. HPLC 法测定秦皮中秦皮甲素秦皮乙素的含量[J]. 中成药, 1997, 19(10): 40
- [5] 周蕾, 陈彦, 张振海, 等. 不同促渗剂对芍药苷透皮吸收的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2100
- [6] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 263
- [7] 张岭, 严子平, 张莉, 等. 不同透皮吸收促进剂对左旋肉碱透皮特性的影响[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(5): 559
- [8] 张超. 氮酮对骨平巴布膏中葛根素体外透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 1
- [9] 周庄, 林学锦. 薄荷脑、冰片及合用对青藤碱体外透皮吸收的影响[J]. 福建中医药, 2011, 42(3): 51

(2013-12-26 收稿)

(上接第 315 页)

于增强个体的幸福感。

参考文献:

- [1] 陈元旺, 顾克胜. 精神医学研究进展[J]. 人民军医, 2013, 56(8):964
- [2] 徐广明, 吴宪, 田红军, 等. 天津市 18 岁以上居民精神障碍流行病学调查. 中华医学会第十次全国精神医学学术会议论文汇编[C]. 北京: 中华医学会, 2012
- [3] 毛富强. 内观认知疗法[N]. 中华医学信息导报, 2011, 26(2):20
- [4] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册增订版[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 82-83, 175-189, 318-320
- [5] Brissos S, Balanza-Martinez V, Dias V V, et al. Is personal and social functioning associated with subjective quality of life in schizophrenia patients living in the community[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2011, 261(7): 509
- [6] 陈志恩, 马平都, 徐梅玉. 慢性住院精神分裂症患者社会功能有关因素研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2000, 14(2):140
- [7] 崔雪莲, 李宁. 精神分裂症患者社会功能的影响因素研究[J]. 国

际精神病学杂志, 2013, 40(1):23

- [8] 曹桐, 毛富强, 田红军, 等. 内观认知疗法对精神分裂症康复期患者的临床疗效[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(6): 442
- [9] 曲鸿儒, 高艳杰, 毛富强, 等. 药物联合分散内观认知疗法对男性偏执型精神分裂症康复期疗效观察[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(1):53
- [10] 徐小童, 毛富强, 刘霞, 等. 分散内观认知疗法对 30 名心理亚健康状态研究生应用评价[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(6):495
- [11] Monika S, Jan P, Daniela J, et al. The quality of life of patients suffering from schizophrenia a comparison with healthy controls [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2011, 155(2):173
- [12] 吴福喜, 邓河晃. 女性精神分裂症患者的家庭亲密度与适应性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(4): 215

(2014-01-02 收稿)