

不同 pH 值及氮酮对大黄酚透皮吸收影响[△]

江西省中医药研究所(南昌 330077)

虞金宝* 程 怡** 宋友昕

摘 要 采用 V-C 扩散池及小鼠皮肤建立的透皮模型和紫外可见分光光度法,考察了不同 pH 值及其条件下氮酮(Azone)对大黄提取物中大黄酚透皮吸收的影响。结果表明:大黄酚在酸性介质中的透皮效果最佳,且 Azone 对其透皮吸收有显著增强作用。

关键词 大黄酚 氮酮 pH 值 透皮吸收

大黄具有较强的抗菌消炎、收敛止血等功效,广泛用于治疗皮肤病、湿疹、丹毒等疾病以及化妆品中;临床上多用大黄粉或同其它药配伍,以醋、植物油等调敷外用。我们对大黄提取物中大黄酚在不同溶剂体系及 pH 值条件下的透皮吸收进行了实验研究,旨在为大黄的合理用药提供依据,并为大黄透皮制剂的合理设计和开发提供参考。笔者仅报道不同 pH 及氮酮(Azone)对大黄透皮吸收的影响。

1 材料

1.1 仪器:岛津 UV-120 紫外可见分光光度计(日本);超级恒温器(上海);磁力搅拌器(江苏);Valian-Chien(简称 V-C)扩散池(自制)。

1.2 药物:大黄购于江西省医药公司;大黄酚对照品:中国药品生物制品检定所;所用试剂均为 AR。

1.3 动物:昆明种小鼠,江西省实验动物中心。

2 样品液的制备

2.1 大黄提取液制备:取大黄粉 100 g,置索氏提取器内,用 95%乙醇回流提取至无色,并用乙醇调节体积至 100 mL。

2.2 不同 pH 缓冲液的配制:枸橼酸盐缓冲液(pH4.0)、磷酸盐缓冲液(pH7.0)、硼酸-氯

化钾缓冲液(pH9.0)均按照中国药典 1995 年版二部附录 171~173 页项下配制。

2.3 供药池样品液制备:取大黄提取液 5 mL,水浴挥干,残渣分别用上述缓冲液少量多次溶解并定容至 10 mL,含 Azone 者分别加入 0.2 mL Azone 后再定容至 10 mL,充分混匀即可。

3 工作方程的建立

精密称取干燥至恒重的大黄酚对照品,加乙醇制成 0.3 mg/mL 的对照溶液。分别取对照溶液 5、10、20、30、40、50 μ L,加乙醇至 1 mL,再加 1 mol/L KOH 溶液 3 mL,混匀,30 min 后在 515 nm 处测吸光度,经统计处理得工作方程:

$$C = 36.232A + 0.0356 \quad r = 0.999$$

4 透皮吸收实验及结果

4.1 离体鼠皮的制备:同文献^[1]。

4.2 透皮吸收实验:取略大于自制 V-C 扩散池^[2]池口面积的鼠皮,使角质层面向供药池,固定在两半池中间,每个半池内分置一聚四氟乙烯振子,供药池加入 5 mL 大黄样品溶液,接受池中加入 5 mL 0.9%生理盐水作为接收液,同时做随行空白对照(供药池加不含大黄的溶剂)实验。循环水温度为(37 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C,恒速磁力搅拌。于实验后 1、2、4、8、16、24 h 分别取样 1 mL,同时加 1 mL 生理

* Address: Yu Jinbao, Jiangxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanchang
虞金宝 男,32岁,助理研究员,1989年毕业于江西中医学院药学系中药专业,获学士学位。先后参与完成了国家自然科学基金项目“中药有效成分体外透皮吸收增强作用的研究”、省科委一级题“冠心病苏合控释贴片的研制”以及省厅级科研项目10余项,获国家中医药管理局科技进步三等奖1项、省卫生厅科技创新二等奖1项。主要从事中药新药和新剂型的研究开发工作,参与完成三类新药1项、四类新药5项,发表学术论文10余篇。

** 已调往广州中医药大学

[△]国家自然科学基金资助项目(39360084)及江西省自然科学基金资助项目

盐水至接受池中,所取样品各加 1 mol/L KOH 溶液 3 mL,混匀,离心 20 min(2 500 r/min),以随行空白调零,取上清液在分光光度计上于 515 nm 处测得吸收度,按工作方程计算药物浓度(以大黄酚计)。因接受池连续取样并每次加入空白接收液,使测得值较真值小,按下式进行校正:

$$C_r = C_n + \frac{1}{V} \sum_{i=1}^{i=n-1} C_{n-i}$$

式中 C_r 为校正浓度, C_n 为实测浓度, V 为接受池内溶液体积。

4.3 数据处理及结果:根据 Fick 扩散第一定律 $dm/dt = \frac{D}{h} \Delta C$,经积分整理得工作方程:

$$M = \frac{DC}{h} (t - \frac{h^2}{6D})$$

式中 $M = C_r \frac{V}{A}$ 为透过量

$$\frac{DC}{h} = J_s \text{ 为透皮速率;}$$

$$\frac{h^2}{6D} = T_L \text{ 为透皮时滞。}$$

结果见表 1。

表 1 大黄酚在不同 pH 中的透皮速率 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	透皮速率($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)
pH4.0	5.355 $\pm$ 1.190
pH7.0	2.827 $\pm$ 1.202
pH9.0	3.027 $\pm$ 0.742
pH4.0+Azone	10.947 $\pm$ 2.821*
pH7.0+Azone	3.586 $\pm$ 1.236 $\Delta\Delta$
pH9.0+Azone	4.097 $\pm$ 1.414 $\Delta\Delta$

与 pH4.0 比: * $P < 0.05$

与 pH4.0+Azone 比: $\Delta\Delta P < 0.01$

累积透过率 $Q = C_r \cdot V_r / C_0 \cdot V_d \cdot 100\%$

式中 C_0 为供药池起始药物浓度, C_r 同前, V_r 、 V_d 分别为接受池和供药池内溶液体积。

结果见表 2。

5 结果与讨论

5.1 从表 1、2 中可以看出,大黄酚在酸性条件下的透皮作用最佳,与中性、碱性相比有显著性差异 ($P < 0.05$),而中性与碱性之间的透皮速率则无明显差异 ($P > 0.05$); Azone 能明显增强大黄酚在酸性中的透皮吸收 (P

< 0.05), 24 h 的累积透过量 and 透过百分率分别比未加 Azone 者提高 1 倍;但对中性、碱性条件下的透皮吸收则无明显影响。

表 2 大黄酚在不同 pH 中的 24 h 累积透过量 and 透过百分率 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	累积透过量(μg)	透过百分率(%)
pH4.0	75.409 $\pm$ 34.129	3.912 $\pm$ 1.771
pH7.0	39.431 $\pm$ 17.318	2.046 $\pm$ 0.898
pH9.0	43.960 $\pm$ 11.724	2.281 $\pm$ 0.608
pH4.0+Azone	150.696 $\pm$ 50.567	7.818 $\pm$ 2.623
pH7.0+Azone	53.525 $\pm$ 17.275	2.777 $\pm$ 0.896
pH9.0+Azone	59.433 $\pm$ 22.563	3.083 $\pm$ 1.171

5.2 从表 2 可以看出,大黄中有效成分无论在何种条件下的累积透过量 and 透过百分率都很低,这可能与我们选用的水溶性成分(结合蒽醌)的分子量大,不易穿透皮肤有关。关于游离蒽醌与结合蒽醌的透皮吸收比较还有待于进一步研究。

5.3 传统外用法中中药多以醋调外敷,现代科学研究证实,醋中的醋酸、乳酸、氨基酸、甘油和醛等化合物,对人的皮肤有柔和的刺激作用,使小血管扩张,增加皮肤血液循环。另外本实验结果显示,酸性条件有助于大黄中有效成分(有机酸及其苷)的透皮吸收,我们曾报道过酸性条件有利于川乌中有效成分(生物碱)的透皮吸收^[3];由此可见,酸性环境有助于药物穿透皮肤,这可能与人体皮肤的生理特性有关;同时为中药外用中以醋调敷的方法提供科学依据。

5.4 根据蒽醌化合物在碱性溶液中呈红色的特性,我们将大黄提取液、大黄酚标准液和透皮接受液分别加 KOH 后,在 370~800 nm 处进行扫描,三者均在 515 nm 波长处有最大吸收,空白对照实验对其测定无影响;且其吸收度在 5 h 内基本保持不变。

参考文献

- 虞金宝,等. 中国中药杂志,1995,20(9):539
- Chien Y W. Transdermal Controlled System Medications Piscataway Marcel Dekker,1987:132
- 程怡,等. 江西中医学院学报,1994,(4):28

(1999-08-24 收稿)

Yu Jinbao, Chengyi and Song Youxin (Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Jiangxi Province, Nanchang 330077)

Abstract Effects of pH and azone on the transdermal absorption of chrysophanic acid by mouse skin were studied *in vitro* by Valian-Chien horizontal diffusion cell and UV spectrometry. Result of the study showed that maximum absorption was attained at pH4 and that azone is an excellent transdermal penetrant to enhance absorption.

Key words Azone transdermal absorption chrysophanic acid

紫菀祛痰镇咳作用及其有效部位和有效成分

中国药科大学学生药研究室(南京 210038) 卢艳花 戴 岳 王峥嵘* 徐璐珊

摘 要 对紫菀祛痰镇咳作用进行了系统实验研究,发现紫菀水煎剂、石油醚及醇提液中乙酸乙酯提取物部分都明显增加小鼠呼吸道酚红排泄,而醇提液中正丁醇提取及剩余母液却无明显影响,提示紫菀祛痰作用的有效部位为石油醚、乙酸乙酯部分。从以上两部位中分得的紫菀酮、表木栓醇单体亦表现出明显祛痰作用,表明紫菀祛痰作用的有效成分至少包括紫菀酮、表木栓醇。紫菀水煎剂对小鼠氨水致咳没表现出明显镇咳作用,而紫菀酮、表木栓醇却显著抑制小鼠的咳嗽反应。

关键词 紫菀酮 表木栓醇 紫菀 祛痰作用 镇咳作用

紫菀为中医镇咳祛痰要药,具润肺下气、镇咳祛痰之功效,主治气逆咳嗽、痰吐不利、肺虚久咳、痰中带血等症。中国药典(1995年版)载其为菊科植物紫菀 *Aster tataricus* L.f. 的干燥根及根茎。现代药理研究表明,紫菀水煎剂具有祛痰作用,但无明显镇咳作用^[1~4],紫菀水煎醇沉液具祛痰镇咳作用^[5]。而对其祛痰有效部位和有效成分则不确定,文献只提及所含的紫菀酮、紫菀皂苷、丁基-D-核酮糖苷等成分可能与其祛痰作用有关^[2,6,7],但详细的药理研究迄今未见报道。为阐明紫菀有效成分,我们对紫菀及其有效部位和有效成分进行了较为系统的祛痰镇咳作用实验研究,为紫菀质量控制提供科学依据。

1 实验材料

1.1 药品与试剂

1.1.1 紫菀、远志水煎剂的制备:紫菀 *Aster tataricus* 的干燥根及根茎,购自安徽亳州药材市场;远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的

干燥根,购自南京铁道医学院附院中药房,以上药材均经本室钟国跃博士鉴定,标本存中国药科大学中药标本馆。紫菀、远志药材分别以10倍量水煎煮1h,趁热用纱布过滤,药渣再重复煎煮1次,合并两次滤液,浓缩蒸干后用蒸馏水配制成所需浓度的水煎剂,文中所示剂量以相当原药材量表示。

1.1.2 紫菀不同提取部位的制备:紫菀药材先经石油醚渗漉得石油醚部分(I),残渣用工业乙醇渗漉,浓缩后用乙酸乙酯、正丁醇依次萃取分别得乙酸乙酯部分(II)、正丁醇部分(III)及母液(IV),各部分分别浓缩,并经真空干燥,得率分别为0.7%、2.4%、4.8%、11.1%,临用前以0.5%CMC-Na配成混悬液,文中所示剂量均以浸膏粉末量表示。紫菀酮(shionone)、表木栓醇(epifriedelanol)均从紫菀中提取分离所得,经光谱鉴定并与对照品进行TLC比较,为纯品^[8],临用前分别用0.5%CMC-Na配成所需浓度的混悬液。

* Address: Wang Zhengtao, Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University, Nanjing