

冰片在不同溶剂载体中透皮速率的动力学特征[△]

广州中医药大学(510407) 程怡* 高幼衡 王利胜 虞金保** 宋友昕**

摘要 比较了冰片在50%丙二醇,5%亚油酸和5%氮酮的单相及多相溶剂载体中24h透过离体鼠皮的动力学特性。结果不同促渗剂的加入对冰片的透皮速率,比较20%乙醇载体分别提高3.89~6倍;比较生理盐水提高了55倍。以亚油酸单相及亚油酸与丙二醇的混合相载体中冰片穿透力最佳,显示出两种促渗剂促进冰片透皮速率的协同增强作用强而持久;丙二醇和氮酮对冰片的促渗强度相似;冰片在丙二醇中经皮促渗特征表现在最初0.5~2h,随后逐渐减弱,而在含氮酮的载体中促渗特征则需在2h后逐渐增强;但其混合体系并不显示互为补充的促渗效果。

关键词 冰片 溶剂载体 透皮速率

冰片(borneol,简称BO),分子量154.25,为龙脑、异龙脑混合消旋体,几不溶于水,易溶于醇,具有芳香开窍,止痛消炎的功效,外科多用。冰片在表皮不易吸收,可能的透皮量不足外敷量的5%^[1],但在皮下及粘膜吸收^[2],关键是药物能否透过表皮,近年来研究透皮促渗剂机制认为,透皮促渗剂可以改变皮肤角质层屏障或者改变皮肤多种输送途径而降低皮肤阻力,促进药物经皮吸收。本文选择了50%丙二醇(PG)、5%氮酮(Azone)和5%亚油酸(LA)的单相促渗剂及其混合体系,以20%乙醇为溶解载体,比较了BO在各组促渗剂体系中透皮吸收速率的动力学特征及其促渗剂对冰片的促渗特点。对于临床用药、研制新剂型药物制剂有实际意义。

1 材料

1.1 仪器与药品:GA-9A气相色谱仪,日本岛津公司;岛津CR-3A型微处理机;V-C扩散池,上海化工研究院;磁力搅拌器,浙江产;超级恒温水浴锅,上海产;冰片对照品:中国药品生物制品检定所;Azone药用规格,广州助剂化工厂;LA:CP级,上海来泽精细化学品研究所;PG:AR级,上海试剂厂。

1.2 动物:小鼠,SD品系,体重(20±2)g,雌性,江西省实验动物中心提供。

2 实验方法

2.1 离体皮肤制备:将小鼠腹部脱毛^[3],固定,分离腹部脱毛皮肤,剔除皮下脂肪,生理盐水洗净,选完整及适宜大小装V-C扩散池。

2.2 透皮吸收实验^[4]:水平式两室V-C扩散池,每

池容积3.5mL,池口有效扩散面积为0.56cm²,两个半池分别为供药池和接受池,供药池装含有冰片的各组不同溶剂载体实验组系列(如表1所示),接受液为20%乙醇生理盐水溶液,与供药池的载体溶液相同。在两半池中间装上鼠皮,其角质层朝供药池,夹紧密封后分别加入供药液和接受液,水浴恒温至37℃,开动磁力振荡器,于20min达到稳态后开始计时,按规定间隔时间定时吸取接受液0.2mL,同时补充等量空白接受液。取出的接受液进行气相色谱测定其中BO的浓度,计算接受液中BO的累积渗透量和透皮速率。

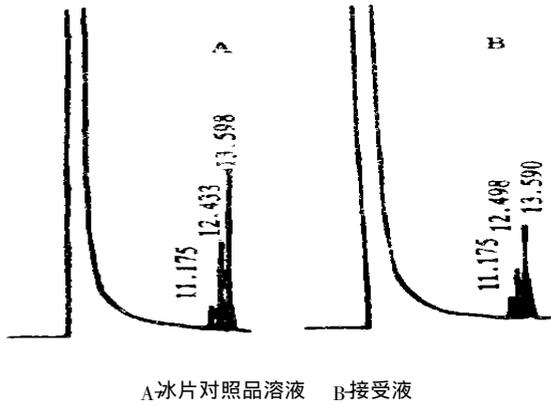
2.3 GC测定条件:层析柱:担体Chromosorb W-HP 80-100μm;固定液:PEG-2M:3%;柱长:2m,Φ:0.2mm,玻璃柱;气流:空气350mL/min,He40mL/min,N₂15mL/min;柱温:190℃;灵敏度:10×1/2;进样量:5μL;检出器:FID;内标物:用正十七烷配制成320μg/mL的CH₃COOCH₂CH₃溶液,测得内标校正因子S'_i=1.1856(1μL进样);标准曲线:用正十七烷配制成200,300,400,500,600μg/mL的BO对照品溶液(正十七烷同内标物)定量取样进行测定。测得BO标准曲线方程为Y=6.125×10⁻⁴X(Y为浓度,X为峰面积),r=0.9999。采用内标法测定BO在待测接受液中的浓度。冰片对照品溶液和待测接受液的气相色谱图如图1所示,两者基本一致。

2.4 累积渗透量M^[4,5]:由于每次取样0.2mL,同时添加等量空白接受液,因此不同取样点时的Mn

* Address: Cheng Yi, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Guangzhou
程怡女,45岁,副研究员,1981年12月毕业于江西中医学院,获学士学位。先后主持完成了国家自然科学基金项目“中药有效成分透皮吸收增强作用的研究”,省科委一级课题“冠心病合控释贴片的研制”以及广东省自然科学基金课题10余项,获国家中医药管理局科技进步三等奖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,发表学术论文10余篇。

** 江西中医药研究所

△国家自然科学基金资助项目,编号:39360084



A冰片对照品溶液 B接受液

图 1 冰片的对照品溶液和接受液的 GC图

应按公式 $M_n = C_n \cdot V + \sum C_{n-1} \cdot V_s (n-1)$ 进行校正。 M_n 为不同取样点时校正的药物累积渗透量； C_n 为不同取样点时接受液实测浓度； V 为接受池体积； V_s 取样体积。将 M_n 除以供药池池口面积 A ，即得 BO 通过单位面积皮肤的累积渗透量 M 。

2.5 透皮速率 $P^{[4,5]}$ ：当供药池浓度大大高于接受

池药物浓度而形成皮肤内外层扩散浓度梯度时，药物经离体皮肤膜渗透过程的动力学特征符合 Fick 扩散定律。当时间 t (s) 足够大时，药物通过皮肤扩散达到稳态，则任何时间 t 时药物通过单位面积皮肤的累积量 M 的速率可表示为： $P = dM/dt$ ， $M-t$ 的关系是一条直线， P 即为药物的稳态透皮速率。所以， P 值大小可以描述 BO 通过离体皮肤膜渗透全过程，反应出 BO 在溶液中通过离体皮肤的扩散特性。

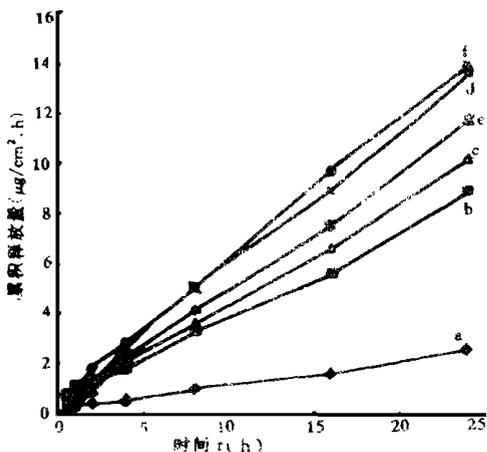
3 实验结果及讨论

3.1 各组促进剂溶液体系不同时间 t 时冰片通过单位面积皮肤的累积量 M 如表 1 所示。以 t 为横坐标， M 为纵坐标作图，即可得到冰片在各组溶剂体系中的透皮吸收曲线 (图 2)，其直线部分斜率 P 为透皮速率。结果表明，各组合透皮促渗剂的体系均能显著提高冰片的透皮速率，与 20% 乙醇载体溶液组相比， P 值分别提高了 3.89~ 6.0 倍，冰片在单相 5% LA 和 5% LA-50% PG 的多相载体中 P 值最大；

表 1 BO 在不同溶剂载体中 24 h 的累积渗透量及 P 值

供药池溶剂载体	不同时间 t (h) 时 BO 通过单位面积皮肤的累积渗透量 ($n=3$)							渗透速率 P ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)
	0.5	1	2	4	8	16	24	
(1) BO-20% EtOH	0.187 3 ± 0.041	0.293 7 ± 0.054	0.444 6 ± 0.299	0.587 7 ± 0.121	1.036 1 ± 0.040	1.605 0 ± 0.162	2.525 0 ± 0.158	0.092 6 (0.996 1)
(2) BO-50% PG	0.847 5 ± 0.471	1.195 4 ± 0.265	1.338 3 ± 0.117	1.865 9 ± 0.354	3.448 1 ± 0.323	5.051 6 ± 0.768	9.510 9 ± 0.697	0.360 7* (0.998 2)
(3) BO-5% Azone	0.236 0 ± 1.077	0.376 3 ± 0.167	1.235 1 ± 0.358	2.105 0 ± 0.314	3.605 2 ± 0.352	6.564 0 ± 0.396	10.126 1 ± 1.423	0.410 7* (0.998 3)
(4) BO-5% LA	0.507 4 ± 0.239	0.792 1 ± 0.202	1.228 3 ± 0.231	2.665 1 ± 0.048	5.021 4 ± 0.766	8.880 9 ± 0.723	13.514 4 ± 0.512	0.556 3* (0.999 3)
(5) BO-50% PG 5% Azone	0.243 9 ± 0.121	0.377 5 ± 0.116	1.003 7 ± 0.703	2.208 1 ± 0.058	4.097 9 ± 0.934	7.475 3 ± 0.704	11.702 1 ± 1.708	0.481 1* (0.999 1)
(6) BO-50% PG- 5% LA	0.469 4 ± 0.164	0.831 5 ± 0.274 5	1.867 5 ± 0.668	2.843 3 ± 0.190	5.029 1 ± 0.158	9.619 7 ± 0.104	13.755 8 ± 1.009	0.554 0* (0.999 1)
BO 生理盐水	-	-	-	-	-	-	-	0.000 0

注：括号内为相关系数 r 值；与 (1) 比较：* $P < 0.01$



a 表 1 中系列 1 b 表 1 中系列 2 c 表 1 中系列 3
d 表 1 中系列 4 e 表 1 中系列 5 f 表 1 中系列 6

图 2 不同溶剂载体对 BO 经皮释放的影响

在 50% PG 和 5% Azone 的单相载体中 P 值相似，PG 与 LA 混合使用的促渗协同效果强于 PG-Azone 的混合体系。

3.2 冰片在 50% PG 载体中的促渗特征表现出透皮时滞短，透皮增强在最初 2 h 有最大发挥，随后逐渐减弱；在 5% Azone 载体中则需在 2 h 后才能出现一定的透皮增强效果；而在两者混合的多相载体体系中其促渗互补的协同效应不明显；BO 在 5% LA 单相载体体系中具有显著透皮增强作用，而在 LA-50% PG 的混合多相载体体系中却具有较好的协同作用。这些可能与各促渗剂的促渗机制和促渗特性不同有关；PG 是渗入皮的水合作用，由此而增加药物在其通道中的溶解性质和药物分配系数；LA 双键结构的存在形成不对称空间，有效地影响角质层

细胞间隙的类脂质结构,增加类脂质流动性而改善促进了亲脂性药物的转运,皮肤的类脂是透皮吸收的屏障^[6],该途径在药物的渗透过程中起重要作用,药物渗透阻力也主要来自于这些类脂。因此 BO在 LA-PG的体系中具有非常好的穿透促进协同效果。Azone则由极性基团氮酮和非极性长链烷烃结构形成,所以一般认为 Azone作用于细胞间类脂膜双分子层,使其致密性改变,其透皮时滞较长在本文中已得到证明。已有多篇论文认为 PG与 Azone混合组分可以有互为补充的协同促渗作用,但在本文实验中不显著。从表 1还可看到,BO在不相溶的极性溶剂生理盐水组中不能渗透;加入 20%乙醇恰好溶解 BO的浓度,才能作为促渗载体。

通过上述实验初步认为冰片经皮渗透重要途径为细胞间脂质通道,其次是皮肤的水合增强作用。根据这一特性,选择适宜溶剂和促渗剂载体可以显著增加冰片穿透皮肤的能力而达到治疗目的。

参考文献

- 1 崔东贤,杉林坚次,森本雍宪.药学报,1989,(7):556
- 2 柯铭清主编.中草药有效成分理化与药理特性.长沙:湖南科技出版社,1982:409
- 3 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1982:1172
- 4 Yie W Chien. Transdermal Controlled Systemic Medications. New York and Basel Marcel Dekker, Inc. 1987:173
- 5 徐惠南.药学报,1989,24(4):290
- 6 Elias P.M., Cooper E.R., Korc A, et al. J Invest Dermatol, 1981, 76:297

(1999-12-25收稿)

21种野生植物抗氧活性的研究[△]

青岛大学化学系(266071) 张立新* 杭 瑚 王宗花 李秀军

摘 要 采用 DPPH法对青岛常见 21种野生植物的乙醇提取液进行了抗氧化活性研究,结果发现月见草、委陵菜、车前等野生植物的抗氧活性较强。

关键词 野生植物 DPPH 抗氧活性

研究表明,由活性氧引发的自由基会使人体内的脂质与蛋白质发生链式氧化反应,导致细胞膜、组织、酶和基因受损,以至发生衰老或疾病。适当补充外源性抗氧化剂或给予能促使机体内源性抗氧化物质恢复到一定水平的药物,可以改善这一状况^[1]。抗氧化剂还是一种重要的食品添加剂,它主要用于阻止或延缓油脂的自动氧化,可以用于防止食品因氧化而使营养损坏、褐变、褪色等^[2]。抗氧化剂广泛用于食品工业,需求量逐年增加。其中天然抗氧化剂的应用逐年增加。

本研究利用 DPPH法^[3]对青岛常见 21种野生植物清除自由基的能力进行了研究,结果发现月见草、委陵菜、车前等野生植物的抗氧活性较强。

DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 在有机溶剂中是一种稳定的自由基,呈紫色,在 517 nm 有强吸收。有自由基清除剂存在时, DPPH的单电子被配对而使其颜色变浅,在最大吸收波长处的吸光

度变小,而且这种颜色变浅的程度与配对电子数是成化学计量关系的。因此,在此波长处的吸光度可用以检测自由基的清除情况,从而评价试验样品的抗氧化能力。近些年国外有人利用 DPPH法研究羟基黄酮^[3]、*Tinospora crispa*^[4]以及单宁和类黄酮^[5]的抗氧化能力。此抗氧化能力用抑制率来表示,抑制率越大,抗氧化性越强。其公式为:

$$\text{抑制率} = [1 - (A_1 - A_2) / A_0] \times 100\%$$

其中: A₀ 未加抗氧化剂时 DPPH溶液的吸光度;

A₁ 加抗氧化剂后 DPPH溶液的吸光度;

A₂ 浸提液在测定波长的吸光度。

本研究的 21种野生植物的浸提液在 517 nm 吸光度都较小,约在 0.01~ 0.05之间。公式中引入 A₀是为了消除浸提液本身颜色对测定的干扰。

1 材料与试剂

特丁基对苯二酚 (TBHQ),法国罗地亚公司,食品级。DPPH 日本东京化成工业株式会社,分析

* Address: Zhang Lixin, Chemical Department of Qingdao University, Qingdao

张立新 1990年毕业于山东医科大学药系。1996年获山东中医药大学药物化学专业硕士学位。现任青岛大学化学系讲师,主要从事天然产物化学特别是海洋产物化学方面的科研及教学工作,参加完成有关抗氧化研究、海藻活性物质研究等省级科研项目 3项,发表论文 10余篇。

△山东省自然科学基金资助项目 (Y98D02050)