

muir 系数  $K_L = 0.5408 \text{ mL/mg}$

在实验条件下吸附剂的平衡吸附量为 51.02 mg, 那么球状活性炭对薯蓣皂苷的理论最大平衡吸附容量为 102.04 mg/g。

3.2.4 负载吸附剂的解吸: 考虑到实际应用的可行性, 用 75% 乙醇洗脱已吸附至饱和的球状活性炭, 测定洗脱液浓度, 计算解吸率, 结果见表 1。

表 1 3 种成分的静态洗脱

Table 1 Static elution of three kinds of ingredient

成分	干基吸附量 /(mg · g <sup>-1</sup> )	洗脱量 /(mg · g <sup>-1</sup> )	洗脱率 /%
盐酸小檗碱	48.08	41.21	83.71
芦丁	40.88	35.84	87.69
薯蓣皂苷	51.02	46.65	91.45

#### 4 讨论

自 20 世纪 80 年代出现的球状活性炭, 作为一种重要的新型吸附材料, 以其优异的吸附和物理机械性能, 在气体吸附<sup>[8]</sup>、生物医学<sup>[9]</sup>等领域已获得了一些应用研究, 但在药学领域特别是中药方面尚未发现相关报道。

实验结果表明, 球状活性炭的炭化程度较为彻底, 对盐酸小檗碱、芦丁和薯蓣皂苷的表现吸附容量大于文献报道的大孔树脂的吸附容量<sup>[1]</sup>, 而关于利用吸附等温线计算吸附剂对中药成分的理论平衡吸附容量的方法还未见报道。考虑到在规模化应用的过程中, 通常采用柱式的动态吸附方式, 由于动态吸

附条件下存在一定的料液流速, 固液相接触不充分, 吸附难以达到平衡, 一般而言, 动态吸附容量小于静态吸附容量, 因此今后还应进一步考察在动态的柱式吸附条件下球状活性炭对中药成分吸附容量及洗脱效果的变化情况, 为今后的工业化的实际应用提供理论依据。

#### References

- [1] He B L, Wang B S, Yu Y S, *et al*. Study on new type of adsorbent—spherical carbonaceous adsorbent [J]. *Polym Commun* (高分子通讯), 1982 (4): 273-277.
- [2] Han Y P, Xie X Q, Xiang Y C, *et al*. The application of spherical activated carbon in refinement of traditional Chinese medicine [J]. *China Invent Patent Bull* (中国发明专利公报), 2002, 18(3): 12.
- [3] Ye Z H. *The Basis of Course of Adsorption and Separation* (吸附分离过程基础) [M]. Beijing: Chemical Industrial Press, 1988.
- [4] Liang S W, Liu W. *Quantitative Analysis of Traditional Chinese Medicine* (中药制剂定量分析) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1997.
- [5] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000 ed Vol 1.
- [6] Sha S Y, Xu L Y. *The Analytic Method of Effective Composition in Chinese Medicinal Herbs* (中草药有效成分分析) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.
- [7] Hsieh C, Teng H. Influence of mesopore volume and adsorbate size on adsorption capacities of activated carbons in aqueous solutions [J]. *Carbon*, 2000, 38: 863-869.
- [8] Chen Q Y, Yuan W H, Guan J Y, *et al*. Preparation of activated carbon from coke in refining factory [J]. *New Carbon Mater* (新型炭材料), 1999, 14(4): 63-67.
- [9] Song Y, Qiao W M, Ling L C, *et al*. The behavior of adsorbing creatinine on surface of pitch-based spherical activated carbon [J]. *Carbon Mater* (炭素), 1998 (4): 22-25.

## 黄芩苷渗透不同动物皮肤的透皮吸收研究

刘 强, 吕志平, 朱红霞\*

(第一军医大学 中医系 中药制剂教研室, 广东 广州 510515)

**摘要:** 目的 比较黄芩苷渗透小鼠、裸鼠、家兔、大鼠、人体皮肤的透皮吸收行为。方法 黄芩苷的测定采用分光光度法。透皮吸收研究以改进型 Franz 扩散池为工具, 比较黄芩苷渗透小鼠、裸鼠、家兔、大鼠、人体皮肤的透皮速率常数。结果 黄芩苷透过小鼠、裸鼠、家兔、大鼠、人体皮肤的透皮速率常数分别为 (67.31 ± 23.66)、(78.35 ± 3.29)、(117.35 ± 29.48)、(86.25 ± 7.55)、(84.43 ± 11.27) μg/(cm<sup>2</sup> · h)。结论 裸鼠皮肤作为黄芩苷透皮吸收研究用皮肤较为理想。

**关键词:** 黄芩苷贴片; 黄芩苷; 经皮给药; 皮肤

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)05-0513-03

### Study on transdermal absorption of baicalin per various kinds of animal skin

LIU Qiang, LÜ Zhi-ping, ZHU Hong-xia

(Department of Traditional Chinese Medicine, First Military Medical College, Guangzhou 510515, China)

\* 收稿日期: 2003-08-22  
基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (990402)

**Abstract: Object** To study comparatively the transdermal absorption of baicalin per five kinds of animal skin. **Methods** Improved Franz-cell was used for the transdermal study, and the transdermal speed constants of baicalin per five kinds of animal skin were compared. **Results** The transdermal speed constants of baicalin per skin of mice, hairless mice, rabbits, rats, human are  $(67.31 \pm 23.66)$ ,  $(78.35 \pm 3.29)$ ,  $(117.35 \pm 29.48)$ ,  $(86.25 \pm 7.55)$ , and  $(84.43 \pm 11.27) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ , respectively. **Conclusion** The transdermal absorption of baicalin per skin of hairless mice is more similar to that of human skin.

**Key words:** Baicalin Emplastrum; baicalin; transdermal administration; skin

透皮给药系统是第三代药物制剂开发研究热点之一。其可以避开肝脏的首关效应及胃肠道的破坏,维持稳定、持久的血药浓度,提供可预定的和较长的作用时间,降低药物毒性和不良反应,提高疗效,减少给药次数。保肝中药经皮给药制剂的研究报道较少。黄芩苷是黄芩保肝作用的主要有效成分,其保护作用确切<sup>[1]</sup>。为探讨黄芩制剂经皮给药的可行性,本实验研究了黄芩苷渗透不同动物皮肤的吸收行为,为对黄芩经皮给药制剂的深入研究提供依据。

## 1 材料

黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所),氮酮(药用,广州化工助剂厂),无水乙醇(分析纯,天津四友生物医学技术有限公司),黄芩苷贴片(自制,含黄芩苷约 100 mg/帖)。

贝克曼紫外分光光度计(美国贝克曼公司),改进型 Franz 扩散池(中国药科大学药剂教研室),SHZ-82 型电热恒温水浴箱(江苏太仓医疗器械厂),多功能磁力搅拌器(安徽省天长恒运电器厂)。

Balb/c 裸鼠、NIH 系小鼠、Wistar 大鼠、新西兰家兔均由中山大学实验动物中心提供,人体皮肤由广东省中医院麻醉科提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 皮肤渗透液中黄芩苷分析方法的建立

2.1.1 标准曲线的制备:精密称取黄芩苷对照品 10.0 mg,加少量无水乙醇溶解后,定量转移至 100 mL 量瓶中,加乙醇-生理盐水溶液(50:50)摇匀,即得 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  黄芩苷对照品溶液。取黄芩苷对照品溶液 0.4, 0.8, 1.2, 1.6, 2.0 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加乙醇-生理盐水溶液(50:50)至刻度,在分光光度计 276 nm 处测定吸光度。以吸光度对黄芩苷浓度进行线性回归,结果直线方程为  $A = 0.038C + 0.056$ ,  $r = 0.9998$ ,线性范围为 4~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.1.2 干扰试验:取 12 h 的空白透皮接收液适量,在 200~350 nm 波长扫描,结果在 276 nm 处无吸收,表明透皮液中的其他成分不干扰黄芩苷的测定。

2.1.3 精密度试验:取 3 种浓度的溶液(8, 12, 16

$\mu\text{g}/\text{mL}$ ),分别测定日内精密度和日间精密度,结果日内 RSD 分别为 2.28%, 2.75%, 2.84% ( $n = 6$ ),日间 RSD 分别为 3.46%, 2.98%, 2.87% ( $n = 6$ )。

### 2.2 透皮吸收试验

2.2.1 皮肤的处理:小鼠(体重 20~22 g)、大鼠(体重 180~200 g)、家兔(体重 1.5~2 kg)用硫化钠脱毛剂脱毛后饲养 24 h,处死,取腹部皮肤;裸鼠(18~20 g)处死后直接取腹部皮肤(上述 4 种动物雌雄不限);人体皮肤为取自死亡 24 h 内的人的腿部皮肤,仔细剥离皮下脂肪层,置于生理盐水中于 -40℃ 冷冻保存,实验前自然解冻,于 1 周内进行试验。

2.2.2 Franz 改进型扩散池的设置:透皮吸收扩散装置由上下两只筒状玻璃管对合而成,夹于玻璃管间的皮肤将其分成上下两室。上室为扩散室,下室为接收室,在接收室的底部连有一个取样管,供取样、补充接收液和排除气泡用,扩散室和接收室直径 1.6 cm,渗透面积为 2.01  $\text{cm}^2$ ,实验中以潜水式多功能电磁搅拌器维持接收室动态环境,实验维持 32℃ 经皮渗透条件。

2.2.3 透皮吸收试验方法<sup>[2]</sup>:将黄芩苷贴片贴于预处理动物皮肤(注意结合紧密勿有气泡),然后固定在渗透扩散装置的扩散室与接收室之间,贴片的背衬层面向扩散室。在接收室中注入接收液 17.0 mL,液面恰与皮肤内层接触,开动电磁搅拌器和恒温水浴,保持恒速搅拌(约 200 r/min)和恒温。在设定时间取样 5.0 mL 置具塞试管中,每次取样后均补加相同体积的新鲜接收液并排除接收室中的气泡,样液经微孔滤膜滤过后,在分光光度计 276 nm 处测定吸光度,代入标准曲线求出相应的药物浓度,按下式计算累积渗透量(Q)。

$$Q = \frac{C_n \times 17 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{S}$$

$C_n$  为第  $n$  个取样点测得的药物浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ );  $C_i$  为第  $i$  个取样点测得的药物浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ );  $S$  为渗透面积( $\text{cm}^2$ )。

以累积渗透量  $Q$  对时间  $t^{1/2}$  进行线性回归所得

方程即为 Higuchi 方程, 所得斜率  $K$  即为透皮速率常数  $J$  [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ]。

2.3 黄芩苷渗透 5 种皮肤的吸收行为: 按透皮吸收试验方法, 以乙醇-生理盐水溶液 (50 : 50) 为接收液, 分别对黄芩苷贴片透过小鼠皮肤、裸鼠皮肤、家兔皮肤、大鼠皮肤及人体皮肤进行研究。每 2 h 取样 1 次, 连续取样 12 h, 按前法处理, 计算透皮速率常数, 见表 1。

表 1 黄芩苷渗透不同动物皮肤的 Higuchi 方程 ( $n=5$ )

Table 1 Higuchi equations of baicalin of transdermal absorption per various skins ( $n=5$ )

皮肤种类	Higuchi 方程	$J/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$	$r$
小鼠	$Q = 67.31 t^{1/2} + 28.65$	$67.31 \pm 23.66$	0.910
裸鼠	$Q = 78.30 t^{1/2} + 21.07$	$78.35 \pm 3.29$	0.990
家兔	$Q = 117.36 t^{1/2} - 39.40$	$117.35 \pm 29.48$	0.915
大鼠	$Q = 86.25 t^{1/2} + 27.22$	$86.25 \pm 7.55$	0.930
人体	$Q = 84.43 t^{1/2} + 18.70$	$84.43 \pm 11.27$	0.921

可见, 黄芩苷贴片中黄芩苷透过裸鼠和大鼠皮肤的透皮速率常数与透过人体皮肤的透皮速率常数较为接近。从实验的重复性来看, 以裸鼠为最好。

### 3 讨论

在经皮给药制剂研究中, 由于人体皮肤较难获得, 故选取理想的实验动物皮肤代替人体皮肤进行实验具有重要意义。本研究结果表明, 以 pH 6.8 磷酸缓冲液为接收液, 黄芩苷透过小鼠皮肤、裸鼠皮肤、家兔皮肤、大鼠皮肤、人体皮肤透皮速率常数为家兔 > 大鼠 > 人 > 裸鼠 > 小鼠, 其中透过裸鼠和大鼠的透皮速率常数与透过人体皮肤的透皮速率常数较为接近, 从实验的重复性来看, 以裸鼠为好。结果提示对于黄芩苷的透皮吸收研究, 以裸鼠皮肤为实验屏障较为理想, 为黄芩苷经皮给药制剂的深入研究提供依据。

### References

- [1] Cui G, Yuan J, Wang P Q. Progress of pharmacological study of baicalin [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2000, 20(11): 685.
- [2] Liu Q, Zhou L L, Li R. Study on selection of transdermal enhancer for sinomenine-TDD with spherical symmetric design [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(8): 467.

## D<sub>101</sub>大孔吸附树脂纯化苦玄参总皂苷的研究

王力生<sup>1,2</sup>, 邹节明<sup>1,2</sup>, 郭亚健<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 桂林三金药业股份有限公司, 广西 桂林 541004)

**摘要:** 目的 研究 D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂纯化苦玄参总皂苷的工艺条件, 建立苦玄参总皂苷的分析方法。方法 以 TLC 为检测手段, 考察 D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂对苦玄参总皂苷的吸附和洗脱条件, 并采用分光光度法测定提取物中苦玄参皂苷的含量。结果 D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂可以将苦玄参总皂苷含量由浸膏中的 8.7% 提高至 27.3%, 增加 20% 乙醇洗脱操作可进一步提高至 52.1%; 苦玄参总皂苷的最大吸收波长为 261 nm, 与苦玄参苷 IA 一致。苦玄参苷 IA 在 4.56~91.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  与吸光度呈良好的线性关系, 平均回收率为 96.3%。结论 D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂能有效富集并纯化苦玄参总皂苷; 分光光度法测定苦玄参总皂苷含量具有快捷、准确的特点。

**关键词:** 苦玄参; 苦玄参苷 IA; 总皂苷; D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂; 分光光度法

中图分类号: R286.02 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2004)05-0515-03

### Study on purification of total saponins in *Picria fel-terrae* with D<sub>101</sub> macroporous resin

WANG Li-sheng<sup>1,2</sup>, ZOU Jie-ming<sup>1,2</sup>, GUO Ya-jian<sup>1</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Guilin Sanjin Pharmaceutical Co., Ltd., Guilin 541004, China)

**Key words:** *Picria fel-terrae* Lour.; picfeltarraenin IA; total saponins; D<sub>101</sub> macroporous resin; spectrophotometry

大孔吸附树脂技术应用于药物的纯化开始于 20 世纪 70 年代。目前已较多地应用于天然成分的

分离和纯化。D<sub>101</sub> 大孔吸附树脂是一种聚苯乙烯型非极性树脂, 在皂苷的纯化方面已有较多的报道。苦

\* 收稿日期: 2003-09-06

作者简介: 王力生(1968—), 男, 高级工程师, 主要从事中药新药开发和中药生产技术应用研究。

Tel: (0773) 5849548 E-mail: Wlsheng2840@sina.com