

黄芩苷凝胶设计与体外透皮性能的研究

王 雷¹, 王学艳¹, 周雪琴^{2*}, 张志慧², 杨新建¹

(1. 天津市长征医院, 天津 300021; 2. 天津大学, 天津 300070)

摘要:目的 研究黄芩苷透皮给药系统体外透皮性能, 设计了黄芩苷透皮给药剂型。方法 设计与制备黄芩苷凝胶剂型并利用改良的 Franz 扩散池, 采用 HPLC 法考察体外渗透情况。结果 0.75% 相对分子质量 3.0×10^5 的壳聚糖使黄芩苷凝胶的体外渗透性能最佳。结论 在相同的黄芩苷质量浓度条件下, 黄芩苷凝胶剂具有较好的体外透皮性能。

关键词:黄芩苷凝胶; 黄芩苷; 壳聚糖; 高效液相色谱

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)10-1502-03

黄芩苷具有广泛的药理活性, 如抗氧化活性, 抗炎、抗变态作用, 抗菌、抗病毒作用等。因此可以考虑将其制成适宜的外用剂型, 以达到局部迅速给药、避免胃肠道对药物的降解及肝脏的首过效应的目的。期望一次用药使药物长时间以恒定的速度进入体内, 起到长效、缓释的作用。在前期的工作基础上^[1,2], 本实验制备了黄芩苷的凝胶剂型, 并利用改良的 Franz 扩散池考察此剂型的体外渗透情况。

1 材料与仪器

黄芩苷对照品(中国药品生物制品检定所); 黄芩苷(西安交大保赛生物制品有限公司); 甲醇、磷酸为色谱纯; 其他试剂均为分析纯; 壳聚糖(脱乙酰化 85%, 已精制)符合药用标准。小鼠, 体质量 20~25 g, 天津市药品检验所提供。

Mettler Toledo 电子分析天平, 恒控磁力搅拌器(温州市医疗电器厂), Beckman 高效液相色谱仪, Mettler Toledo pH 计, 体外渗透扩散装置(中国药科大学药剂教研室)。

2 方法与结果

2.1 黄芩苷凝胶体系的确立: 用少量水分别将一定量的相对分子质量为 8×10^4 、 1.5×10^5 、 3.0×10^5 、 4.0×10^5 的壳聚糖与适量卡波姆分散均匀, 加入三乙醇胺中和。同时称取亚硫酸氢钠和羟苯乙酯适量加入凝胶基质中, 搅拌均匀。另将黄芩苷置一小烧杯中, 加入甘油、1,3-丙二醇和乙醇, 水浴加热溶解, 然后加入凝胶基质中, 搅拌均匀, 最后添加纯化水至 100 g, 搅拌均匀, 即得。

2.2 黄芩苷的 HPLC 法测定^[1]

2.2.1 色谱条件: Beckman ODS C_{18} 色谱柱 (250

mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 甲醇-水-磷酸; 紫外检测波长: 280 nm; 体积流量: 1.0 mL/min; 进样量: 20 μ L。黄芩苷在此色谱条件下的保留时间为 10.11 min, 吸收峰分离好且没有拖尾的现象。

2.2.2 标准曲线的测定: 精密称取黄芩苷对照品 2.5 mg, 加甲醇溶解并稀释至 25 mL, 得到 100 μ g/mL 溶液, 作为对照品贮备液。取贮备液用甲醇依次稀释为 50、20、10、5、2、1、0.5、0.2、0.1 μ g/mL 黄芩苷对照品溶液, 按上述色谱条件进样测定。以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 得标准曲线回归方程 $Y = 0.98547 X - 0.3955$, $r = 0.99986$ 。表明黄芩苷在 0.1~50 μ g/mL 与峰面积线性关系良好。

2.2.3 精密度试验: 取同一黄芩苷对照品溶液, 在上述色谱条件下, 重复进样 5 次, 记录峰面积, 结果其 RSD 为 3.20%。

2.2.4 重现性试验: 5 份黄芩苷凝胶制备供试品溶液, 在确定的色谱条件下分别进样测定, 计算黄芩苷的质量分数, 结果其 RSD 为 2.48%。

2.2.5 稳定性试验: 取同一黄芩苷凝胶供试品溶液, 在上述色谱条件下于 1、2、4、8、12、24 h 分别进样测定, 结果其峰面积无明显变化, 表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.2.6 回收率试验: 黄芩苷凝胶加入黄芩苷对照品适量, 制备供试品溶液, 在确定的色谱条件下, 测定并计算得平均回收率为 97.62%, RSD 为 2.00% ($n=5$)。

2.3 体外透皮性能的考察: 向体外渗透扩散装置恒温槽中加入适量水。开启电源和恒温槽磁力搅拌,

收稿日期: 2007-12-18

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目(033610411)

作者简介: 王 雷(1966—), 男, 天津人, 主任药师, 主要从事医院制剂研制工作。Tel: (022)27533126 E-mail: leiwang66@eyou.com

* 通讯作者 周雪琴

设定恒温槽中水温为 $(37\pm0.1)^{\circ}\text{C}$ 。将新鲜离体去毛小鼠的皮肤固定于改良 Franz 扩散池进行体外透皮吸收试验,真皮面向接收液。将黄芩苷凝胶均匀地涂抹于两池中间的 2.01 cm^2 皮肤表面上,向接收池内注入 16.5 mL 含 40% 聚乙二醇 400 的生理盐水溶液,放入体外渗透扩散装置恒温槽中预热,设定接受池搅拌速度为 400 r/s 。开始记时,当药物渗透 $2,4,6,8,10,12,24\text{ h}$ 时,分别取样,每次取样的同时向接受池中补充等量的接收液。样品溶液经一次性针式过滤膜滤过,以 HPLC 法测定黄芩苷的质量浓度。

2.4 累积透过量的比较:壳聚糖是常用的凝胶基质,由于在水相系统的研究过程中发现壳聚糖对黄芩苷的透皮有一定的促进作用,因此选用不同相对分子质量的壳聚糖来考察其对黄芩苷凝胶透皮性能的影响。分别将相对分子质量为 8×10^4 、 1.5×10^5 、 3.0×10^5 、 4.0×10^5 的壳聚糖以 0.5% 、 0.75% 的比例添加到凝胶基质中,计算累积透过量,考察 24 h 累积透过量的变化,结果见图 1。可以看出,两组试验 24 h 的累积透过量均大于对应的空白基质。而且壳聚糖在一定比例条件下,不同相对分子质量的壳聚糖促渗效果不同。添加 0.5% 的壳聚糖时, 24 h 累积透过量由大到小的顺序为 $3.0\times10^5>4.0\times10^5>1.5\times10^5>8\times10^4>$ 空白基质;当添加 0.75% 的壳聚糖时, 24 h 的累积透过量由大到小的顺序为 $3.0\times10^5>1.5\times10^5>8\times10^4>4.0\times10^5>$ 空白基质。因此加入 0.75% 的壳聚糖(相对分子质量为 3.0×10^5)时,药物 24 h 的累计透过量最好。

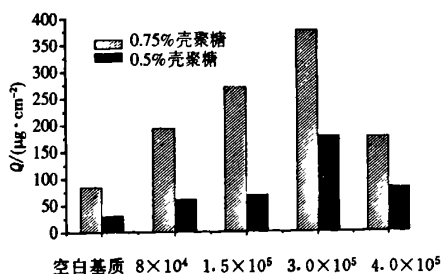


图 1 不同比例加入量下不同相对分子质量壳聚糖对黄芩苷累积透过量的影响

Fig. 1 Effect of chitosan with various molecular weight in different ratios on accumulated permeation of baicalin

$$Q=\frac{VC_n+\sum_{i=1}^{n-1}C_i\times0.5}{S}$$

Q 为累积透过量, S 为透皮扩散面积, V 为改进 Franz 扩散池接受室的体积, C_n 为第 n 次取样时接收液的质量浓

度, C_i 为第 i 次取样时接收液的质量浓度, 0.5 为取样量

2.5 扩散性能的比较:黄芩苷凝胶中分别加入 0.5% 、 0.75% 的壳聚糖后,透皮速率和促渗性能的变化见表 1,可见稳态后药物透过量和稳态渗透速率均增加。实验最初的 8 h 内,黄芩苷透过量对时间曲线比较平直,药物透过量低;此后药物透过量大幅度提高,且与时间基本呈线性关系,这一结果表明壳聚糖在 8 h 后才出现明显的促渗效果,即壳聚糖的促渗作用有 8 h 的滞后时间。由图 1~3 表明相对分子质量为 3.0×10^5 的壳聚糖对黄芩苷凝胶的经皮渗透促进作用最强。

表 1 不同相对分子质量壳聚糖 0.5% 、 0.75% 比例加入对黄芩苷透皮扩散性能的影响

Table 1 Effect of chitosan with various molecular weight in 0.5% and 0.75% on transdermal diffusion of baicalin

壳聚糖	24 h 累积透过量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^2$)		初始透皮速率/ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)		最大透皮速率/ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)		促渗性能	
	0.5%	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%	0.75%
空白基质	30.35	84.03	—	1.55	1.26	4.84	—	—
8×10^4	61.39	193.64	0.44	2.60	3.63	11.73	2.88	2.42
1.5×10^5	68.73	270.95	0.87	5.53	4.01	15.39	3.18	3.18
3.0×10^5	178.35	375.62	1.73	5.78	10.69	22.17	8.48	4.58
4.0×10^5	82.67	177.05	1.04	3.24	4.88	10.17	3.87	2.10

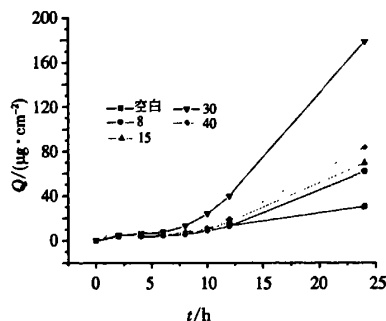


图 2 黄芩苷凝胶中加入 0.5% 不同相对分子质量壳聚糖后累积透过量-时间的关系

Fig. 2 Relationship between accumulated permeation and time by adding 0.5% chitosan with various molecular weight in different ratios into baicalin gel

2.6 壳聚糖加入比例对累积透过量的影响:由于壳聚糖的比例与黄芩苷凝胶透皮的促进程度可能有一定的关系,因此进一步考察不同比例的壳聚糖加入黄芩苷凝胶后其体外透皮性能的变化。黄芩苷凝胶中壳聚糖加入量与 24 h 累积透过量关系曲线见图 4。可知当壳聚糖的加入比例较低时,对黄芩苷凝胶的累积透过量没有明显的影响;随着壳聚糖加入比

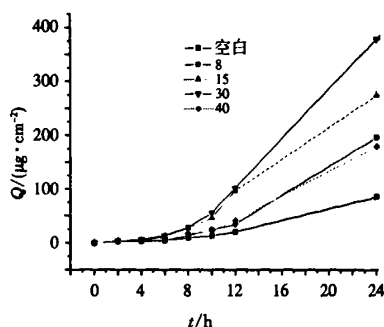


图3 黄芩苷凝胶中加入0.75%不同相对分子质量壳聚糖后累积透过量-时间的关系图

Fig. 3 Relationship between accumulated permeation and time by adding 0.75% chitosan with various molecular weight in different ratios into baicalin gel

例的增加,24 h累积透过量逐渐加大,并可能存在某一临界值 C_0 ,当加入比例大于 C_0 时黄芩苷凝胶的24 h累积透过量开始降低,因此壳聚糖的加入比例与黄芩苷24 h的累积透过量并非呈正相关,因此选择0.75%的壳聚糖可以提高其渗透性能。

3 讨论

黄芩苷凝胶中添加一定量的壳聚糖可以明显提高其体外透皮性能。相对分子质量和比例是影响壳聚糖对黄芩苷凝胶促渗的重要因素。即存在一临界

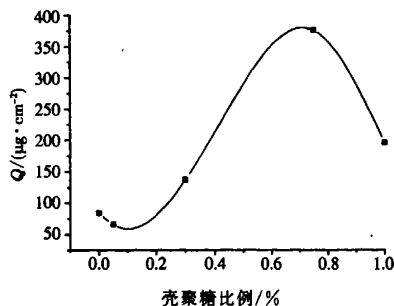


图4 黄芩苷凝胶中壳聚糖加入量与24 h累积透过量的关系

Fig. 4 Relationship between chitosan by adding into baicalin gel and accumulated permeation for 24 h

相对分子质量,低于该临界相对分子质量时,壳聚糖促渗性能随相对分子质量增大而增大,高于该临界值时,相对分子质量的增大将降低壳聚糖的促渗性能。壳聚糖的比例也存在某一临界值。因此应选择适宜的相对分子质量和比例使黄芩苷凝胶的体外渗透性能最佳。

参考文献:

- [1] 王雷,王学艳,周雪琴,等. 黄芩苷在不同溶媒中的稳定性研究[J]. 中国药师, 2006, 9(2):129-131.
- [2] 杨巧丽,周雪琴,张志慧,等. 氮酮和油酸增强黄芩苷经皮渗透作用的研究[J]. 中草药, 2006, 37(7):1011-1013.

麸炒白术炮制工艺优选

段启^{1,2}, 马兴田², 李彩萍³, 陈华师²

(1. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520; 2. 广东康美药业股份有限公司, 广东 普宁 515300; 3. 深圳市福永医院, 广东 深圳 518103)

摘要:目的 确定麸炒白术的最佳炮制工艺。方法 采用正交试验法和多指标综合加权评分法,以白术饮片外观性状和白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ总量为考察指标,对影响白术炒制过程的因素进行考察。结果 麸炒最佳工艺为:辅料用量10%,投料温度300℃,加热时间2.5 min。结论 该工艺为进一步制定白术饮片的质量标准提供了参考依据。

关键词:白术;麸炒;炮制工艺;正交试验

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)10-1504-03

白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根,主产于浙江、安徽、湖北、湖南等省。其性甘,苦,温,具有健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎的功效^[1]。白术始载于《神农本草经》,原名术,列为上品,主要含有挥发油成分和内酯类成分,其中

内酯类成分具有抗炎、抗肿瘤作用^[2,3],该类成分还具有调节胃肠道功能和促进营养物质吸引的功能,尤以白术内酯Ⅰ作用明显^[4]。白术历来多炮制入药,《中国药典》2005年版收载土炒、蜜炙麸炒白术2种规格。为有效控制麸炒白术质量,本研究采用正交试

收稿日期:2007-12-23

作者简介:段启(1969—),副主任药师,硕士,主要从事中药质量标准研究。

Tel:(020)28854960 E-mail:duanq2005@163.com

黄芩苷凝胶设计与体外透皮性能的研究

作者: [王雷](#), [王学艳](#), [周雪琴](#), [张志慧](#), [杨新建](#)
作者单位: [王雷, 王学艳, 杨新建\(天津市长征医院, 天津, 300021\)](#), [周雪琴, 张志慧\(天津大学, 天津, 300070\)](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(10)
被引用次数: 3次

参考文献(2条)

1. [王冒;王学艳;周雪琴](#) [黄芩苷在不同溶媒中的稳定性研究](#)[期刊论文]-[中国药师](#) 2006(02)
2. [杨巧丽;周雪琴;张志慧](#) [氮酮和油酸增强黄芩苷经皮渗透作用的研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2006(07)

本文读者也读过(10条)

1. [张志慧](#) [黄芩苷透皮吸收性能及其经皮给药系统的研究](#)[学位论文]2005
2. [王玉堂](#). [于永](#). [汪子明](#). [周新](#). [白立飞](#). [丁兰](#). [张寒琦](#). [WANG Yu-Tang](#). [YU Yong](#). [WANG Zi-Ming](#). [ZHOU Xin](#). [BAI Li-Fei](#). [DING Lan](#). [ZHANG Han-Qi](#) [高压微波辅助提取法提取牛黄上清丸中的黄芩苷](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#) 2006, 27(10)
3. [赵永慧](#). [张保献](#). [聂其霞](#). [臧琛](#). [李慧](#). [ZHAO Yong-hui](#). [ZHANG Bao-xian](#). [NIE Qi-xia](#). [ZANG Chen](#). [LI Hui](#) [双黄连凝胶中黄芩苷的直肠吸收实验研究](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#)2006, 12(9)
4. [宋道](#). [唐志书](#). [崔春利](#). [宋忠兴](#) [中药复方制剂中黄芩苷转移率影响因素研究](#)[期刊论文]-[陕西中医](#)2008, 29(6)
5. [张丽锋](#). [苏畅](#). [谢茵](#). [任慧](#). [ZHANG Lifeng](#). [SU Chang](#). [XIE Yin](#). [REN Hui](#) [促渗剂对复方黄芩巴布剂透皮吸收的影响](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2007, 18(33)
6. [高翔](#). [张晨曦](#). [杨明](#). [刘继勇](#) [盐酸西替利嗪凝胶剂的制备及体外透皮特性](#)[期刊论文]-[药学实践杂志](#)2009, 27(5)
7. [何群](#). [赵碧清](#). [刘明芝](#). [罗杰英](#). [刘亮](#) [湿疹喷雾剂体外透皮试验研究](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2004, 39(12)
8. [吕志平](#). [刘强](#). [朱红霞](#) [复合型透皮吸收促进剂对黄芩苷透皮吸收的影响](#)[期刊论文]-[中成药](#)2003, 25(2)
9. [刘志东](#). [李佳玮](#). [潘卫三](#). [高秀梅](#) [离子敏感型加替沙星眼用在体凝胶剂的制备及体内外评价](#)[会议论文]-2006
10. [王薇](#). [余爱荣](#). [刘祖雄](#). [Wang Wei](#). [Yu Airong](#). [Liu Zuxiong](#) [复方苦参壳聚糖凝胶剂的制备与临床应用](#)[期刊论文]-[中国药师](#)2006, 9(6)

引证文献(4条)

1. [蔡兴东](#). [王金凤](#). [刘新](#) [正交试验优选姜椒凝胶的处方工艺](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2013(23)
2. [王金凤](#). [蔡兴东](#) [中药凝胶剂研究近况](#)[期刊论文]-[中国当代医药](#) 2011(2)
3. [王金凤](#). [蔡兴东](#) [中药凝胶剂研究近况](#)[期刊论文]-[中国当代医药](#) 2011(2)
4. [王川](#). [赵雪梅](#). [郝吉福](#). [李静](#) [新技术和新剂型改善黄芩苷生物利用度的研究进展](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2012(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200810020.aspx