

透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂成分体外经皮渗透的影响

刘志辉¹, 李俊生², 郑 啸¹, 刘 欢³, 王丽灵³, 陈 慧³, 姜誉弘³

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

2. 甘肃省天水市第一人民医院, 甘肃 天水 741000

3. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: **目的** 研究不同透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂中总黄酮及其中6种黄酮类成分(黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素A苷及木蝴蝶素)体外经皮渗透的影响,为筛选最佳的促渗剂提供实验依据。**方法** 选择3种常用的透皮促渗剂氮酮(azone, AZ)、薄荷醇(menthol, MT)、丙二醇(propylene glycol, PG),采用体外扩散池法考察单一促渗剂与二元复合促渗剂对体外经皮渗透参数的影响。**结果** 采用单一促渗剂时, AZ对苷类成分的促渗效果较好, MT对苷元类成分的促渗效果较好,而PG的促渗效果相对较差,总体以3% AZ对于总黄酮及其单体的促渗能力最强;采用二元复合促渗剂时,促渗效果整体优于单一促渗剂,总体以3% AZ+5% PG渗透效果最佳。**结论** 促渗剂可以显著影响黄芩总黄酮凝胶膏剂中总黄酮及其中6种活性黄酮类成分的经皮渗透动力学参数,3% AZ+5% PG构成的二元复合促渗剂用于黄芩总黄酮凝胶膏剂促渗效果最佳。

关键词: 黄芩总黄酮; 凝胶膏剂; 经皮渗透性; 黄芩苷; 黄芩素; 促渗剂

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)18-2703-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.18.007

Effects of penetration enhancers on *in vitro* transdermal permeation of components from total flavones in *Scutellariae Radix* Gel-unguentum

LIU Zhi-hui¹, LI Jun-sheng², ZHENG Xiao¹, LIU Huan³, WANG Li-ling³, CHEN Hui³, JIANG Yu-hong³

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Tianshui First People's Hospital of Gansu, Tianshui 741000, China

3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To investigate the effects of common penetration enhancers on the transdermal permeation of total flavones and six flavonoid components from *Scutellariae Radix* Gel-unguentum (SRGU), thus to provide the experimental evidence for the selection of optimal penetration enhancers. **Methods** *In vitro* diffusion cell method was used to evaluate the changes of the transdermal permeation parameters by azone (AZ), menthol (MT), and propylene glycol (PG), separately or in combination. **Results** When applied individually, AZ and MT showed the best enhancing effect on the transdermal permeability and cumulative permeation of flavonoids and their aglycons, respectively. PG, in contrast, produced poor enhancement. When applied in combination, the permeation enhancing effects were generally more remarkable than those of single enhancer. In particular, 3% AZ + 5% PG could achieve the most effective enhancement effect on the transdermal permeation of flavonoids. **Conclusion** Penetration enhancers could significantly affect the transdermal permeation of total flavones and flavonoid components from SRGU *in vitro*, and 3% AZ + 5% PG may serve as the most effective enhancer.

Key words: total flavones; gel-unguentum; transdermal permeation; baicalin; baicalein; penetration enhancers

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 为临床常用中药,具有清热燥湿、泻火解毒的功效,其中黄酮类化合物(如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩

素等)被认为是黄芩的重要药效物质^[1-3]。研究表明,黄芩中的总黄酮类成分具有确切的药理活性(如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌^[3-6]),然而该类成分口

收稿日期: 2014-11-18

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

作者简介: 刘志辉,主任中药师,主要从事中药新剂型、新品种的研究与开发。Tel: (025)86529291 E-mail: liuzh1008@126.com

服给药后的生物利用度很低^[7-9]。通过制剂学的手段寻找新颖的给药方式从而改善该类活性物质药动学性质被认为是提高黄芩总黄酮的生物利用度的重要途径。

目前黄芩单味或复方的外用制剂较多^[10-11]。凝胶膏剂是实现药物透皮给药的一种重要剂型,具有载药量大、透气性好、对皮肤刺激性小等优点^[12]。透皮促渗剂能够有效改善皮肤屏障的通透性,对于提高透皮给药制剂中药物的透过率有着重要作用^[13-15],在前期研究的基础上,本实验选用3种常用的透皮促渗剂氮酮(azone, AZ)、薄荷醇(menthol, MT)、丙二醇(propylene glycol, PG),考察单一促渗剂与二元复合促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂(*Scutellariae Radix gel-unguentum*, SRGU)体外透皮渗透性能的影响,从而为其寻找适宜的透皮促渗剂提供依据。

1 仪器与材料

Agilent1260 型高效液相色谱仪, Agilent1260 Infinity 可变波长检测器(VWD), 美国 Agilent 公司; TT-6 (D) 透皮扩散试验仪, 成都贝斯达仪器有限公司; Cary 50 紫外可见分光光度计, 美国瓦里安技术中国有限公司; AR2140 型万分之一天平, 奥豪斯仪器上海有限公司。

黄芩总黄酮, 自制, 紫外分光光度法测定质量分数>50%; 黄芩苷对照品(批号 110328)、汉黄芩苷对照品(批号 111014)、黄芩素对照品(批号 110327)、汉黄芩素对照品(批号 110729), 购于四川省维科奇生物科技有限公司; 千层纸素 A 苷对照品(批号 120927)、木蝴蝶素对照品(批号 120910), 购于上海融禾医药科技有限公司; 对照品质量分数均≥98%。

甲醇购自江苏汉邦科技有限公司; PG、95%乙醇购自成都科龙化工试剂厂; 丙三醇购自广东省光华化学厂有限公司; 不完全饱和聚丙烯酸钠 NP700 购自日本昭和株式会社; AZ、聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)、MT 均购自国药集团试剂有限公司; 羧甲基纤维素钠、柠檬酸、对羟基苯甲酸乙酯购自成都科龙化工试剂厂; 甘羟铝购自日本东京仁成工业株式会社; 氯化钠购自南京宁试化学试剂有限公司; 水为超纯水。

ICR 小鼠, 雄性, 体质量(25±5) g, 购自南京医科大学动物实验中心, 动物使用许可证号 scxk[苏] 20131-0005。

2 方法与结果

2.1 黄酮类化合物的 HPLC 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Sinochem ODS-BP 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.4%磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~18 min, 55%甲醇; 18~21 min, 55%~75%甲醇; 21~35 min, 75%甲醇; 35~36 min, 75%~55%甲醇; 检测波长 280 nm, 柱温 30 ℃, 体积流量 1.0 mL/min, 进样量 10 μL。在此色谱条件下, 分别取空白接收液、含对照品混合溶液的接收液(即对照品工作液)以及供试品溶液(即药物透皮接收液)进样, 结果如图 1 所示。由图可见, 黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素的保留时间分别为 8.3、12.9、13.8、22.9、26.4、27.5 min, 各成分之间在此色谱条件下分离度良好, 样品峰未见干扰。

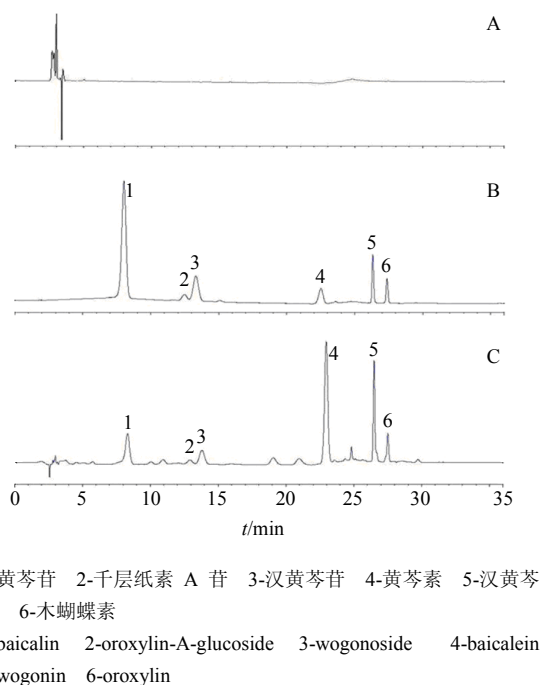


图 1 空白接收液 (A)、混合对照品接收液 (B) 及药物透皮接收液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank accepted liquid (A), mixed reference substance (B), and drug transdermal accepted liquid (C)

2.1.2 标准曲线的绘制 分别精密量取适量黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素的对照品储备液混合于 10 mL 量瓶中, 加色谱甲醇稀释至刻度, 质量浓度为 40 μg/mL, 摇匀, 作为混合对照品储备液。临用前, 再依次用空白接收液稀释配制质量浓度为 0.05、0.20、0.50、1.00、2.00、10.00、40.00 μg/mL 的对照品工作液。以含不

同质量浓度的黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素混合对照品工作液分别进样,按照“2.1.1”项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标(Y),进样质量浓度为横坐标(X),得到各单体成分回归方程:黄芩苷 $Y=42.503 X-1.574$, $r=0.999\ 8$;千层纸素 A 苷 $Y=37.928 X-2.367\ 1$, $r=0.999\ 8$;汉黄芩苷 $Y=44.455 X-21.552$, $r=0.999\ 6$;黄芩素 $Y=28.71 X-6.585\ 1$, $r=0.999\ 8$;汉黄芩素 $Y=75.1 X+2.375\ 6$, $r=0.999\ 9$;木蝴蝶素 $Y=55.721 X+1.238\ 3$, $r=0.999\ 9$;线性范围均在 $0.05\sim 40\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.1.3 精密度试验 精密吸取同一混合对照品工作液,重复进样 6 次。计算得黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素和木蝴蝶素峰面积的 RSD 分别为 0.87%、1.36%、2.1%、3.35%、0.9%、0.53%,表明仪器精密度良好。

2.1.4 重复性试验 取供试品溶液(即药物透皮接收液)适量共 6 份,按“2.1.1”项下色谱条件进行测定。根据各组峰面积计算得黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素的质量浓度, RSD 分别为 2.37%、2%、4.91%、1.41%、1.07%、2.69%,表明方法重复性良好。

2.1.5 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$,于 0、3、6、12、24 h 时测定,记录对照品峰面积,计算黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素的 RSD 为 0.66%、3.09%、1.87%、0.05%、0.09%、0.45%。结果表明,供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定。

2.1.6 回收率试验 取已知质量浓度的混合对照品溶液,用空白接收液稀释至质量浓度为 $2\ \mu\text{g/mL}$ 。摇匀,按色谱条件测定峰面积,根据回归方程计算各单体成分(黄芩苷、千层纸素 A 苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、木蝴蝶素)质量浓度,计算各成分的回收率分别为 99.60%、98.7%、100.06%、100.0%、102.6%、103.36%, RSD 分别为 1.00%、1.80%、1.14%、1.87%、0.91%、0.67%,表明方法的回收率符合分析方法要求。

2.2 载药凝胶膏剂的制备

取 2%不完全中和型聚丙烯酸钠 NP700、0.3%甘羟铝、1.5%羧甲基纤维素钠、2%高岭土、促进剂分散于 25%甘油中得 I 相;取一定量总黄酮加入 I 相中;取 0.3%柠檬酸、2.1%聚维酮 K30 加入适量水,磁力搅拌至液体澄清透明作为 II 相。将 II 相分

次加入含药物的 I 相,搅拌均匀,涂于无纺布。室温放置,自然晾晒过夜,盖上聚乙烯薄膜,即得。

2.3 体外透皮实验及参数计算

ICR 种小鼠(25 ± 5) g 断颈处死后,剔除胸部毛发,剪下胸腹部皮肤,去除其皮下脂肪及黏液组织后洗净,置于生理盐水中,冰箱 $4\ ^\circ\text{C}$ 保存备用。实验时将小鼠皮肤固定在改良的 Franz 扩散池的上、下两室之间,角质层朝上,与凝胶膏剂紧密接触,接收池(扩散面积 $S=2.1\ \text{cm}^2$,容积为 $13.5\ \text{mL}$)中 30%乙醇生理盐水为接收液,且接收液与皮肤真皮层刚好接触,接收池内置一磁力搅拌棒,搅拌速度为 $300\ \text{r/min}$,水浴温度为 $(32\pm 1)\ ^\circ\text{C}$ 。分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 从接收池中吸取 $5\ \text{mL}$,同时补充等量接收液,以满足漏槽条件。测定取出的接收液中总黄酮及其单体成分,并按公式计算药物累积透过量(Q_n , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、药物累积透过率(Q)和促透剂的增透倍数(enhancement ratio, ER)。

$$Q_n = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$$

A 为有效扩散面积, V 为接收液总体积, C_n 为第 n 次取样时接收液中药物的质量浓度, C_i 为第 i 次取样时接收液中药物的质量浓度, V_i 为取样体积

以药物的 Q_n 对取样时间 t 作曲线,并对曲线中的直线部分进行线性回归,求出的直线斜率即为稳态透皮速率 [J_s , $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$],直线与 x 轴的交点为时滞 t_{lag} (h)。

$$Q = (Q_{24} \times A) / M$$

$$\text{ER} = J_{s\ \text{enhancers}} / J_{s\ \text{control}}$$

Q_{24} 为药物 24 h 的累积透过量, M 为供给室药液质量, $J_{s\ \text{enhancers}}$ 为加入促透剂后药物的稳态透皮速率, $J_{s\ \text{control}}$ 为未加促透剂时药物的稳态透皮速率

2.4 单一透皮促渗剂的影响考察

2.4.1 AZ 分别在 I 相基质中加入 1%、3%、5% 的 AZ,与药物搅拌均匀,分次加入 II 相基质制备成含不同比例的 AZ 促渗剂的载药凝胶膏剂,进行体外透皮渗透实验,计算药物 Q_{24} 、 J_s 、ER 等参数,结果见表 1~3。不含促渗剂的黄芩总黄酮凝胶膏剂中各活性成分的体外渗透相关参数见表 4。比较表 1~3 中 Q_{24} 、 Q 、 J_s 、ER 可以看出,总体均以 3% AZ 的渗透效果为好;此外, t_{lag} 与 AZ 的浓度有关,其中选用 1% AZ 时 t_{lag} 最长的为汉黄芩素,选用 3% AZ 时 t_{lag} 最长的为木蝴蝶素,选用 5% AZ 时 t_{lag} 最长的为黄芩素。

表1 含1% AZ 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 1 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 1% AZ ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=84.215 t-175.95$	0.931 2	$758.69 \pm 1.96^{**}$	$132.77 \pm 0.34^{**}$	$84.22 \pm 1.12^{**}$	2.09 ± 1.18	$1.10 \pm 0.01^{**}$
黄芩苷	$Q=3.862 9 t-8.646 3$	0.928 9	$34.37 \pm 0.71^{**}$	$6.02 \pm 0.12^{**}$	$3.86 \pm 0.05^{**}$	2.24 ± 0.12	1.30 ± 0.02
千层纸素 A 苷	$Q=0.689 t-1.402$	0.925 6	$6.32 \pm 0.12^{**}$	$1.11 \pm 0.02^{**}$	$0.69 \pm 0.01^*$	2.03 ± 0.10	$1.01 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.898 7 t-1.849 6$	0.931 9	$8.06 \pm 0.19^{**}$	$1.41 \pm 0.03^{**}$	$0.90 \pm 0.01^{**}$	2.06 ± 0.07	$1.12 \pm 0.04^{**}$
黄芩素	$Q=14.164 t-32.774$	0.921 3	127.75 ± 3.35	22.31 ± 0.59	$14.16 \pm 0.06^*$	2.31 ± 0.05	$0.95 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩素	$Q=7.076 2 t-17.58$	0.911 2	$63.34 \pm 0.43^*$	11.08 ± 0.07	$7.08 \pm 0.04^{**}$	$2.48 \pm 0.07^{**}$	$1.02 \pm 0.01^{**}$
木蝴蝶素	$Q=2.865 8 t-6.972 3$	0.921 3	25.14 ± 0.22	4.40 ± 0.04	2.87 ± 0.03	2.43 ± 0.01	$1.03 \pm 0.01^*$

与不含促渗剂黄芩总黄酮凝胶膏剂组(表4)比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$, 下表同

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs total flavones in *Scutellariae Radix* Gel-unguentum without penetration enhancer group (Table 4), same as below

表2 含3% AZ 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 2 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 3% AZ ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=102.53 t-226.37$	0.925 3	918.27 ± 14.54	160.70 ± 2.54	102.53 ± 4.13	2.20 ± 0.16	1.33 ± 0.01
黄芩苷	$Q=5.051 8 t-10.99$	0.926 3	$45.32 \pm 0.86^{**}$	$7.93 \pm 0.15^{**}$	$5.05 \pm 0.21^{**}$	$2.18 \pm 0.10^{**}$	1.70 ± 0.73
千层纸素 A 苷	$Q=1.020 t-2.00$	0.930 4	$9.39 \pm 0.31^{**}$	$1.64 \pm 0.05^{**}$	$1.02 \pm 0.01^*$	1.96 ± 0.14	$1.61 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩苷	$Q=1.486 3 t-2.921$	0.935 1	$13.42 \pm 0.98^{**}$	$2.35 \pm 0.17^{**}$	$1.49 \pm 0.14^{**}$	2.32 ± 0.36	$1.85 \pm 0.18^{**}$
黄芩素	$Q=16.469 t-37.508$	0.942 7	$139.85 \pm 7.87^*$	24.47 ± 1.38	$16.48 \pm 0.07^*$	2.28 ± 0.05	$1.11 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩素	$Q=8.030 7 t-18.529$	0.918 4	$72.93 \pm 2.68^{**}$	12.76 ± 0.47	$8.03 \pm 0.20^{**}$	$2.31 \pm 0.04^{**}$	$1.56 \pm 0.03^{**}$
木蝴蝶素	$Q=2.894 8 t-6.7786$	0.920 0	25.91 ± 1.00	4.54 ± 0.18	2.89 ± 0.10	2.34 ± 0.05	1.04 ± 0.04

表3 含5% AZ 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 3 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 5% AZ ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=89.644 t+192.67$	0.921 8	813.58 ± 1.92	142.38 ± 0.34	89.64 ± 1.18	2.18 ± 0.17	1.17 ± 0.02
黄芩苷	$Q=4.234 t-9.513 2$	0.919 9	$37.82 \pm 0.43^{**}$	$6.62 \pm 0.08^{**}$	$4.30 \pm 0.24^{**}$	$2.23 \pm 0.18^{**}$	$1.45 \pm 0.08^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=0.855 9 t-1.781 6$	0.924 7	$7.78 \pm 0.33^{**}$	$1.36 \pm 0.06^{**}$	$0.86 \pm 0.03^{**}$	$2.08 \pm 0.17^{**}$	$1.35 \pm 0.05^{**}$
汉黄芩苷	$Q=1.236 t-2.629 4$	0.924 0	$11.02 \pm 0.25^{**}$	$1.93 \pm 0.04^{**}$	$1.24 \pm 0.03^{**}$	2.13 ± 0.31	$1.54 \pm 0.04^{**}$
黄芩素	$Q=15.613 t-38.326$	0.936 3	129.31 ± 2.92	22.63 ± 0.51	$15.61 \pm 0.24^*$	$2.45 \pm 0.09^{**}$	$1.05 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩素	$Q=7.532 3 t-18.474$	0.907 7	$67.55 \pm 0.32^{**}$	11.82 ± 0.06	$7.53 \pm 0.20^{**}$	$2.45 \pm 0.05^{**}$	$1.09 \pm 0.03^{**}$
木蝴蝶素	$Q=2.893 5 t-6.96$	0.924 8	25.19 ± 0.51	4.41 ± 0.09	2.89 ± 0.09	$2.40 \pm 0.06^*$	1.04 ± 0.03

表4 不含促渗剂的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 4 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU without penetration enhancers ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h
总黄酮	$Q=76.817 t+165.57$	0.907 1	728.59 ± 2.55	127.50 ± 0.45	76.82 ± 0.25	2.16 ± 0.01
黄芩苷	$Q=2.967 6 t-2.554 2$	0.944 7	30.04 ± 1.21	5.25 ± 0.21	2.97 ± 0.05	0.86 ± 0.31
千层纸素 A 苷	$Q=0.635 3 t-1.211 6$	0.954 1	5.47 ± 0.06	0.96 ± 0.01	0.64 ± 0.02	1.91 ± 0.10
汉黄芩苷	$Q=0.802 2 t-1.269 9$	0.959 8	7.19 ± 0.11	1.26 ± 0.02	0.80 ± 0.02	1.58 ± 0.36
黄芩素	$Q=14.857 t-33.585 0$	0.940 9	127.06 ± 0.98	18.56 ± 0.52	14.86 ± 0.28	2.26 ± 0.01
汉黄芩素	$Q=6.932 0 t-14.730 0$	0.934 1	62.16 ± 10.59	9.05 ± 1.15	6.93 ± 0.02	2.12 ± 0.03
木蝴蝶素	$Q=2.782 6 t-6.266 1$	0.939 3	24.09 ± 0.87	3.49 ± 1.12	2.78 ± 2.06	1.67 ± 1.06

2.4.2 PG 分别在 I 相基质中分别加入 1%、5%、10% 的 PG，按“2.4.1”项方法制备成不同比例的 PG 凝胶膏剂，进行体外透皮渗透实验，计算 Q_{24} 、 J_s 、ER 等参数，结果见表 5~7。比较表 5~7 中 Q_{24} 、 Q 、 J_s 、ER 可以看出，5%、10% PG 的渗透效果较好，且增渗效果相差不大，但 ER 低于 3% AZ；选择 1%、5%、10% PG 时 t_{lag} 最长的均为汉黄芩素。

2.4.3 MT 分别在 I 相基质中加入 1%、3%、5% 的 MT，按 2.4.1 方法制备成凝胶膏剂，按“2.3”项方法进行体外透皮渗透实验，计算 Q_{24} 、 J_s 、ER 等参数，结果见表 8~10。比较表 8~10 中 Q_{24} 、 Q 、 J_s 、ER 可以看出，3% MT 的渗透效果好，除汉黄

芩素、木蝴蝶素外，其他成分的 ER 均低于 3% AZ；1%、3%、5% MT 的 t_{lag} 最长的均为黄芩素。

2.5 二元渗透剂促渗透剂的影响考察

考察二元促渗透剂的作用，分别在 I 相基质中分别加入 3% AZ+3% MT、3% AZ+5% PG、3% MT+5% PG 3 种二元促渗透剂，按“2.4.1”项方法制备成含不同二元渗透剂及比例促渗透剂的凝胶膏剂，进行体外透皮渗透实验，计算 Q_{24} 、 J_s 、ER 等参数，结果见表 11~13。比较表 11~13 中 Q_{24} 、 Q 、 J_s 、ER 可以看出，3% AZ+5% PG 渗透效果好，其次为 3% AZ+3% MT、3% MT+5% PG；3% AZ+3% MT 的 t_{lag} 最长为木蝴蝶素，3% AZ+5% PG 为

表 5 含 1% PG 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 5 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 1% PG ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=74.755 t-149.14$	0.943 4	645.78 ± 6.39	113.01 ± 1.12	74.76 ± 0.33	1.99 ± 0.20	0.97 ± 0.01
黄芩苷	$Q=2.927 t-6.248 3$	0.945 7	$24.81 \pm 0.45^{**}$	$4.34 \pm 0.08^{**}$	$2.93 \pm 0.01^*$	$2.13 \pm 0.17^{**}$	$0.99 \pm 0.01^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=0.590 6 t-1.277 6$	0.923 5	5.31 ± 0.14	0.93 ± 0.03	0.59 ± 0.01	$2.16 \pm 0.09^*$	$0.93 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.791 6 t-1.755 9$	0.934 8	6.95 ± 0.22	1.22 ± 0.04	0.79 ± 0.01	2.22 ± 0.28	0.99 ± 0.01
黄芩素	$Q=14.564 t-33.102$	0.940 9	123.36 ± 2.47	21.59 ± 0.43	14.56 ± 0.14	2.27 ± 0.18	$0.98 \pm 0.01^*$
汉黄芩素	$Q=6.893 2 t-16.617$	0.929 9	$58.62 \pm 1.39^*$	10.35 ± 0.24	6.89 ± 0.05	2.41 ± 0.05	0.99 ± 0.01
木蝴蝶素	$Q=2.753 6 t-6.538 4$	0.916 1	24.31 ± 0.58	4.25 ± 0.10	2.75 ± 0.02	2.37 ± 0.05	0.99 ± 0.01

表 6 含 5% PG 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 6 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 5% PG ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=77.517 t-167.07$	0.935 0	669.45 ± 11.17	117.15 ± 1.95	77.52 ± 0.21	2.16 ± 0.04	1.01 ± 0.01
黄芩苷	$Q=3.173 7 t-7.189 1$	0.932 0	$27.25 \pm 0.95^*$	$4.77 \pm 0.17^{**}$	3.17 ± 0.01	$2.27 \pm 0.10^{**}$	$1.07 \pm 0.01^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=0.665 7 t-1.362$	0.941 7	$5.83 \pm 0.10^{**}$	1.02 ± 0.02	$0.67 \pm 0.01^*$	$2.05 \pm 0.11^*$	$1.05 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.832 9 t-1.819 8$	0.924 5	7.47 ± 0.27	1.31 ± 0.05	0.83 ± 0.01	2.18 ± 0.03	1.03 ± 0.01
黄芩素	$Q=15.6 t-37.128$	0.934 1	$132.54 \pm 2.62^*$	23.19 ± 0.46	15.6 ± 0.13	$2.38 \pm 0.06^{**}$	$1.05 \pm 0.01^*$
汉黄芩素	$Q=7.434 7 t-17.35$	0.929 6	64.01 ± 1.42	11.20 ± 0.25	7.43 ± 0.13	2.33 ± 0.08	1.07 ± 0.02
木蝴蝶素	$Q=2.888 4 t-6.888 2$	0.917 1	25.63 ± 0.49	4.49 ± 0.09	2.89 ± 0.04	2.38 ± 0.05	1.04 ± 0.01

表 7 含 10% PG 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 7 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 10% PG ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	Q - t 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=78.727 t-177.18$	0.925 8	695.21 ± 12.58	121.66 ± 2.20	78.73 ± 0.89	2.25 ± 0.01	1.02 ± 0.01
黄芩苷	$Q=3.263 7 t-7.257 6$	0.933 2	28.66 ± 0.65	5.02 ± 0.11	$3.26 \pm 0.05^{**}$	$2.22 \pm 0.14^{**}$	$1.10 \pm 0.02^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=0.675 4 t-1.221 9$	0.968 9	5.69 ± 0.29	1.00 ± 0.05	$0.68 \pm 0.01^*$	1.81 ± 0.27	$1.06 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.859 1 t-1.576 5$	0.952 8	7.63 ± 0.58	1.34 ± 0.10	$0.86 \pm 0.01^{**}$	1.84 ± 0.10	$1.07 \pm 0.01^{**}$
黄芩素	$Q=15.885 t-36.759$	0.939 4	135.96 ± 2.47	23.76 ± 0.43	$15.88 \pm 0.04^{**}$	2.31 ± 0.09	$1.07 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩素	$Q=7.734 2 t-17.817$	0.919 5	69.92 ± 0.27	12.24 ± 0.05	$7.73 \pm 0.07^{**}$	$2.30 \pm 0.07^*$	$1.12 \pm 0.01^{**}$
木蝴蝶素	$Q=3.014 1 t-6.899 2$	0.921 2	26.97 ± 0.97	4.72 ± 0.17	3.01 ± 0.02	2.29 ± 0.06	$1.08 \pm 0.01^{**}$

表8 含1% MT 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 8 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 1% MT ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=79.429 t-173.28$	0.931 7	688.97 ± 27.93	120.57 ± 4.89	79.43 ± 1.88	2.18 ± 0.15	1.03 ± 0.02
黄芩苷	$Q=2.935 9 t-6.363 2$	0.930 2	$26.12 \pm 0.55^{**}$	$4.57 \pm 0.10^{**}$	2.94 ± 0.03	$2.17 \pm 0.17^{**}$	0.98 ± 0.01
千层纸素 A 苷	$Q=0.618 3 t-1.095 1$	0.961 8	5.39 ± 0.18	0.94 ± 0.03	0.62 ± 0.01	1.77 ± 0.28	$0.97 \pm 0.01^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.770 8 t-1.296 4$	0.954 0	6.96 ± 0.22	1.22 ± 0.04	0.77 ± 0.02	1.69 ± 0.38	0.96 ± 0.03
黄芩素	$Q=14.78 t-35.052$	0.926 4	129.55 ± 3.43	22.67 ± 0.60	14.78 ± 0.26	2.37 ± 0.16	0.99 ± 0.02
汉黄芩素	$Q=7.085 9 t-16.406$	0.927 3	62.27 ± 0.46	10.90 ± 0.08	$7.09 \pm 0.04^{**}$	2.31 ± 0.18	$1.02 \pm 0.01^{**}$
木蝴蝶素	$Q=2.993 5 t-6.601 4$	0.935 0	26.32 ± 1.16	4.61 ± 0.20	2.99 ± 0.03	2.20 ± 0.22	$1.08 \pm 0.01^{**}$

表9 含3% MT 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 9 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 3% MT ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=87.866 t-201.75$	0.921 6	758.91 ± 20.08	130.03 ± 7.04	$87.87 \pm 1.68^{**}$	$2.30 \pm 0.05^*$	$1.14 \pm 0.02^{**}$
黄芩苷	$Q=3.051 8 t-6.416 9$	0.923 5	$27.80 \pm 0.20^*$	$4.86 \pm 0.03^*$	3.05 ± 0.05	$2.10 \pm 0.16^{**}$	$1.03 \pm 0.02^*$
千层纸素 A 苷	$Q=0.712 6 t-1.382 8$	0.946 8	6.29 ± 0.65	1.10 ± 0.17	$6.71 \pm 0.01^{**}$	1.94 ± 0.13	$1.12 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.872 1 t-1.712 9$	0.948 9	7.68 ± 0.48	1.34 ± 0.08	$0.87 \pm 0.02^{**}$	1.96 ± 0.23	$1.09 \pm 0.02^{**}$
黄芩素	$Q=18.533 t-44.344$	0.922 3	$163.14 \pm 3.36^{**}$	28.55 ± 0.59	$18.53 \pm 0.38^{**}$	$2.39 \pm 0.04^{**}$	$1.25 \pm 0.03^{**}$
汉黄芩素	$Q=8.811 1 t-21.072$	0.908 4	$79.66 \pm 1.89^{**}$	13.94 ± 0.33	$8.81 \pm 0.04^{**}$	2.39 ± 0.26	$1.27 \pm 0.01^{**}$
木蝴蝶素	$Q=3.662 9 t-8.724 1$	0.917 0	$32.38 \pm 1.62^{**}$	$5.67 \pm 0.28^*$	3.67 ± 0.07	2.38 ± 0.16	$1.32 \pm 0.03^{**}$

表10 含5% MT 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 10 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 5% MT ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=86.328 t-199.06$	0.920 4	$752.46 \pm 20.08^{**}$	$131.68 \pm 0.22^{**}$	$86.33 \pm 1.00^{**}$	$2.31 \pm 0.08^*$	$1.12 \pm 0.01^{**}$
黄芩苷	$Q=3.004 9 t-6.756 4$	0.921 1	$27.0 \pm 1.11^*$	$4.72 \pm 0.19^*$	3.00 ± 0.05	$2.25 \pm 0.12^{**}$	1.01 ± 0.02
千层纸素 A 苷	$Q=0.711 4 t-1.350 8$	0.930 8	$6.46 \pm 0.23^{**}$	$1.13 \pm 0.04^{**}$	$0.71 \pm 0.01^{**}$	1.88 ± 0.12	$1.11 \pm 0.02^{**}$
汉黄芩苷	$Q=0.861 9 t-1.778 9$	0.939 6	$7.58 \pm 0.12^*$	$1.33 \pm 0.02^*$	$0.86 \pm 0.01^{**}$	2.06 ± 0.10	$1.07 \pm 0.02^{**}$
黄芩素	$Q=17.99 2 t-44.42$	0.916 1	$157.22 \pm 7.71^{**}$	27.51 ± 1.35	$17.99 \pm 0.70^{**}$	$2.47 \pm 0.06^{**}$	$1.21 \pm 0.05^{**}$
汉黄芩素	$Q=8.517 8 t-20.046$	0.934 1	$72.79 \pm 2.80^{**}$	12.74 ± 0.49	$8.52 \pm 0.22^{**}$	2.35 ± 0.15	$1.23 \pm 0.03^{**}$
木蝴蝶素	$Q=3.101 t-6.714 1$	0.930 4	27.60 ± 0.70	4.83 ± 0.12	3.10 ± 0.10	2.17 ± 0.19	$1.11 \pm 0.03^{**}$

表11 含3% AZ+3% MT 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 11 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 3%AZ + 3%MT ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	R	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=121.88 t-275.9$	0.932 0	$1 059.93 \pm 13.28^{**}$	$185.49 \pm 2.32^{**}$	$121.88 \pm 1.98^{**}$	2.26 ± 0.19	$1.59 \pm 0.03^{**}$
黄芩苷	$Q=4.264 4 t-9.449 7$	0.923 5	$37.63 \pm 0.81^{**}$	$6.58 \pm 0.14^{**}$	$4.26 \pm 0.09^{**}$	$2.22 \pm 0.12^{**}$	$1.44 \pm 0.03^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=1.141 t-2.291 4$	0.951 2	$9.49 \pm 0.89^{**}$	$1.66 \pm 0.15^{**}$	$1.14 \pm 0.14^{**}$	2.00 ± 0.14	$1.80 \pm 0.23^{**}$
汉黄芩苷	$Q=1.472 2 t-3.051 1$	0.934 8	$13.00 \pm 0.99^{**}$	$2.28 \pm 0.17^{**}$	$1.47 \pm 0.06^{**}$	2.07 ± 0.14	$1.84 \pm 0.07^{**}$
黄芩素	$Q=21.116 t-50.88$	0.934 2	$176.54 \pm 3.46^{**}$	$30.89 \pm 0.561^*$	$21.12 \pm 0.50^{**}$	2.41 ± 0.19	$1.42 \pm 0.03^{**}$
汉黄芩素	$Q=10.93 t-26.356$	0.919 8	$94.83 \pm 5.13^{**}$	$16.59 \pm 0.90^*$	$10.93 \pm 0.47^{**}$	$2.42 \pm 0.06^{**}$	$1.58 \pm 0.07^{**}$
木蝴蝶素	$Q=4.414 1 t-10.823$	0.919 7	$37.91 \pm 1.01^{**}$	$6.63 \pm 0.18^{**}$	4.41 ± 0.29	2.45 ± 0.11	$1.59 \pm 0.10^{**}$

表 12 含 3% AZ+5% PG 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 12 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 3%AZ + 5% PG ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=136.09 t-315.62$	0.932 8	$159.39 \pm 58.91^{**}$	$202.89 \pm 10.31^{**}$	$136.09 \pm 3.43^{**}$	$2.32 \pm 0.04^{**}$	$1.77 \pm 0.04^{**}$
黄芩苷	$Q=6.32 t-13.673$	0.949 5	$50.99 \pm 5.00^{**}$	$8.92 \pm 0.87^{**}$	$6.32 \pm 0.07^{**}$	$2.17 \pm 0.34^{**}$	$2.13 \pm 0.02^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=1.570 3 t-3.600 4$	0.913 5	$13.99 \pm 0.19^{**}$	$2.45 \pm 0.03^{**}$	$1.57 \pm 0.03^{**}$	$2.29 \pm 0.03^{**}$	$2.47 \pm 0.04^{**}$
汉黄芩苷	$Q=1.974 5 t-4.584 2$	0.923 1	$17.29 \pm 0.19^{**}$	$3.03 \pm 0.03^{**}$	$1.97 \pm 0.03^{**}$	$2.32 \pm 0.06^{*}$	$2.46 \pm 0.03^{**}$
黄芩素	$Q=25.086 t-62.883$	0.914 4	$218.50 \pm 5.95^{**}$	$38.24 \pm 1.04^{**}$	$25.09 \pm 0.72^{**}$	$2.51 \pm 0.05^{**}$	$1.69 \pm 0.05^{**}$
汉黄芩素	$Q=13.442 t-33.492$	0.912 0	$117.65 \pm 5.32^{**}$	$20.59 \pm 0.93^{**}$	$13.44 \pm 0.51^{**}$	$2.49 \pm 0.01^{**}$	$1.94 \pm 0.07^{**}$
木蝴蝶素	$Q=6.404 8 t-15.847$	0.925 4	$54.11 \pm 2.02^{**}$	$9.47 \pm 0.35^{**}$	$6.40 \pm 0.03^{**}$	2.47 ± 0.09	$2.30 \pm 0.01^{**}$

表 13 含 3% MT+5% PG 的黄芩总黄酮凝胶膏剂体外经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 13 Kinetic parameters of *in vitro* permeation of SRGU with 3%MT + 5% PG ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	$Q-t$ 方程	r	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q/(\times 10^{-4})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h	ER
总黄酮	$Q=114.52 t-225.45$	0.954 5	$987.84 \pm 44.41^{**}$	$172.87 \pm 7.77^{**}$	$114.52 \pm 2.94^{**}$	1.97 ± 0.21	$1.49 \pm 0.04^{**}$
黄芩苷	$Q=3.7513 t-7.982 7$	0.917 8	$34.47 \pm 1.23^{*}$	$6.03 \pm 0.21^{*}$	$3.75 \pm 0.09^{**}$	$2.13 \pm 0.07^{**}$	$1.26 \pm 0.03^{**}$
千层纸素 A 苷	$Q=1.009 3 t-1.69$	0.947 5	$9.22 \pm 0.38^{**}$	$1.61 \pm 0.07^{**}$	$1.00 \pm 0.06^{**}$	1.66 ± 0.31	$1.59 \pm 0.09^{**}$
汉黄芩苷	$Q=1.406 6 t-2.941 2$	0.929 8	$12.55 \pm 0.66^{**}$	$2.20 \pm 0.12^{**}$	$1.40 \pm 0.07^{**}$	2.09 ± 0.16	$1.75 \pm 0.08^{**}$
黄芩素	$Q=18.415 t-38.745$	0.957 3	156.13 ± 11.26	27.32 ± 1.97	$18.42 \pm 0.67^{**}$	2.11 ± 0.20	$1.24 \pm 0.05^{**}$
汉黄芩素	$Q=9.958 4 t-22.807$	0.927 6	$88.23 \pm 8.77^{*}$	$15.44 \pm 1.53^{*}$	$9.96 \pm 0.55^{**}$	$2.29 \pm 0.08^{*}$	$1.44 \pm 0.08^{**}$
木蝴蝶素	$Q=4.175 1 t-10.11$	0.919 5	$36.73 \pm 1.28^{*}$	$6.43 \pm 0.22^{*}$	4.18 ± 0.06	2.42 ± 0.05	$1.50 \pm 0.02^{**}$

黄芩素, 3% MT+5% PG 为木蝴蝶素。

2.6 各单体成分体外渗透累计量的动态规律考察

本实验进一步考察了不同一元和二元渗透促剂作用下, 各单体黄酮成分在不同时间点的 Q_n , 结果如图 2 所示。

3 结论与讨论

3.1 促渗剂选择对黄芩总黄酮及单体成分体外经皮渗透的影响

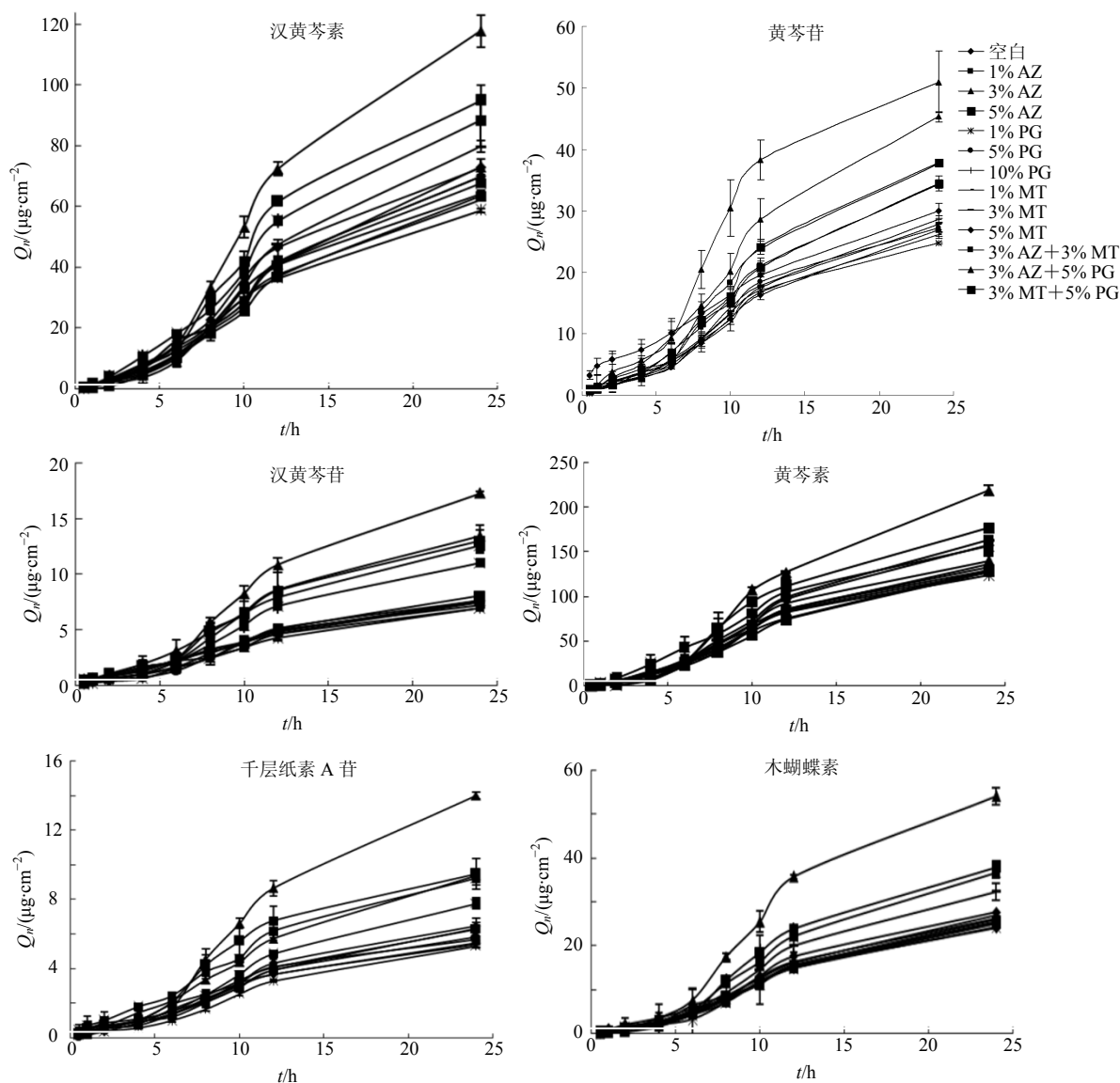
对于凝胶膏剂等透皮贴剂, 皮肤通常是药物透皮吸收的限速屏障。选择合适的促渗透剂对于设计性质优良的透皮给药系统有着重要的意义。本课题组之前研究发现黄芩总黄酮及单体黄酮类成分的体外 Q 较低^[10]。本研究通过系统考察不同透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂中总黄酮及 6 种代表性黄酮成分的体外经皮渗透动力学参数, 发现不同一元及二元促渗剂的促渗能力大小顺序为 3% AZ+5% PG>3% AZ+3% MT>3% MT+5% PG>3% AZ>5% AZ>3% MT>5% MT>1% AZ>1% MT>10% PG>5% PG>1% PG。

使用单一促渗剂时, AZ 对苷类化合物的促渗效果较好, MT 对相应苷元的促渗效果较好, 而 PG 的促渗效果则相对较差。对于总黄酮而言具有类似

的促渗效果差异。这一结果提示不同促渗剂所产生的促渗效应大小与药物的理化性质密切相关, 可能与促渗剂和药物之间的相互作用有关。通过进一步考察和比较 AZ、MT、PG 两两组成的二元透皮促渗剂的促渗作用可见, 不同促渗剂之间具有协同作用, 与文献报道一致^[16-17]。使用二元透皮促渗剂后, 黄芩总黄酮及各活性单体成分的体外透皮渗透速率均明显增加, 其中以 3% AZ+5% PG 的促渗效果最佳, 提示采用二元透皮促渗剂对于改善黄酮类化合物的透皮吸收有着显著作用。

3.2 促渗剂对黄芩总黄酮及单体成分体外经皮渗透动力学影响的差异

本研究中通过考察不同透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂中 6 种单体成分的体外经皮渗透动力学参数的影响, 发现单体成分体外透皮渗透性大小顺序为黄芩素>汉黄芩素>黄芩苷>木蝴蝶素>汉黄芩苷>千层纸素 A 苷。此外, 总黄酮及单体成分都有一定的时滞性, 其中苷元的 t_{lag} 大于苷类化合物, 其中以使用 3% AZ+5% PG 时黄芩素的 t_{lag} 最长, 达到 2.51 h。药物的透皮吸收相关动力学参数受到药物的相对分子质量、分子体积、熔点、解离度等多种因素的影响。因此, 黄芩总黄酮与单体

图2 不同透皮促渗剂对6种单体成分体外 Q_n - t 曲线 ($n=3$)Fig. 2 *In vitro* accumulative release-time curves of different transdermal enhancers to six kinds of monomer components ($n=3$)

黄酮类成分在相对分子质量、极性及溶解性等性质方面的差异可能是导致它们对于促渗剂作用响应产生差异的重要原因。

3.3 促渗剂的选择和用量

合适的透皮促渗剂的应用可以显著改善药物在皮肤的通透与吸收,是良好透皮给药系统的重要组成部分。本实验研究表明,采用3%AZ+5%PG作为二元促渗剂时, J_s 、 Q_{24} 、 Q 和ER均最大,且体外渗透累计量-时间曲线中,使用3%AZ+5%PG时各单体黄酮类成分的累积渗透量均最高。因此,本研究结果提示选用3%AZ+5%PG二元促渗剂组合可以为制备性质优良的黄芩总黄酮凝胶膏剂提供有效地透皮促渗性能。同时,考虑到PG单独应用

的促渗效果并不佳,因此,其具体机制还有待进一步研究。

此外,本实验在成型性研究时发现,AZ与MT用量在1%~5%,对基质的成型性影响不大,而PG的促渗效果随用量的增大而增加,但当用量达到10%时,基质的黏性下降,成型性较差,故PG用量须控制在1%~5%。

参考文献

- [1] 刘英学,刘中刚,苏 兰,等.黄芩的化学成分研究[J].中国药物化学杂志,2009,19(1):59-62.
- [2] Lu Y J, Joerger R, Wu C Q. Study of the chemical composition and antimicrobial activities of ethanolic extracts from roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *J*

- Agric Food Chem*, 2011, 59(20): 10934-10942.
- [3] 刘金欣, 孟繁蕴, 张胜海, 等. UPLC 同时测定黄芩中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素 A [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1477-1480.
- [4] 刘建新, 何 珏, 周 俐, 等. 黄芩苷元对大鼠角叉菜胶所致炎症反应的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 26-27.
- [5] 宋成岩, 刘 宇, 朴锦花, 等. 黄芩抗氧化化学成分的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 856-857.
- [6] 张喜平, 李宗芳, 刘效恭. 黄芩素的药理学研究概况 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(6): 711-713.
- [7] Xing J, Chen X Y, Zhong D F, Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sci*, 2005, 78(2): 140-146.
- [8] Lu T, Song J, Huang F, *et al.* Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 412-418.
- [9] Kim Y H, Jeong D W, Kim Y C, *et al.* Pharmacokinetics of baicalein, baicalin and wogonin after oral administration of a standardized extract of *Scutellaria baicalensis*, PF-2405 in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(2): 260-265.
- [10] 李俊生, 吕佳佳, 王兴慧, 等. 黄芩总黄酮及其单体的溶解性及体外经皮渗透性能研究 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 200-207.
- [11] 国大亮, 何 新, 刘玉璇, 等. 黄芩苷鼻用凝胶的制备及其经鼻扩散研究 [J]. 中草药, 2013, 44(10): 1253-1256.
- [12] 傅静娟, 刘志辉, 罗会盛, 等. 凝胶膏剂的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(13): 12-13.
- [13] 王 红, 韦云川, 韦继雯. 中药透皮促渗剂的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(11): 64-65.
- [14] 赵桂福, 李 雁. 中药透皮促渗剂的研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(9): 82-85.
- [15] 张丽锋, 苏 畅, 谢 茜, 等. 促渗剂对复方黄芩巴布剂透皮吸收的影响 [J]. 中国药房, 2007, 18(33): 2582-2584.
- [16] 易 军, 邵思华. 三七巴布剂中透皮吸收促进剂的选择 [J]. 广东药学院学报, 2006, 16(2): 91-93.
- [17] 石恩娟, 邢桂琴. 不同透皮促渗剂对复方黄芩巴布剂中黄芩苷透皮吸收的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(1): 36-39.