

微针辅助条件下葛根素微乳的经皮吸收研究

晏雨露, 徐 驿, 赵继会*, 冯年平*

上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 目的 采用微针辅助促进难溶药物葛根素微乳经皮吸收。方法 以葛根素微乳作为对照, 通过体内、外实验方法评价微针辅助促进葛根素微乳经皮吸收的作用。结果 大鼠体外透皮实验中, 微针辅助条件下葛根素微乳组和葛根素微乳组的24 h 累积体外透过量分别为 137.36、10.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。与微乳相比, 微针辅助条件下微乳组可将葛根素在24 h 内透过离体大鼠皮肤的累积体外透过量提高 12.4 倍。大鼠在体微透析实验中, 微针辅助条件下葛根素微乳组和葛根素微乳组的葛根素峰浓度($C_{\max}$)分别为 $(713.51 \pm 72.23) \text{ ng/mL}$ 和 $(108.56 \pm 5.72) \text{ ng/mL}$; 大鼠在体微透析接收液中葛根素浓度-时间曲线下面积(AUC)分别为 $(5\,021.45 \pm 547.09) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$ 和 $(622.36 \pm 41.21) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$ 。与微乳相比, 微针辅助条件下微乳组可将葛根素在大鼠在体微透析实验中 $C_{\max}$ 和 AUC 分别提高 5.57 倍和 7.07 倍。大鼠体内药动学实验中, 微针辅助条件下葛根素微乳组在大鼠血浆中的 $C_{\max}$ 为 $(234.35 \pm 25.02) \text{ ng/mL}$, AUC 为 $(3\,047.13 \pm 486.51) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$; 葛根素微乳组在大鼠血浆中的药物浓度未检出。结论 微针辅助条件下微乳可明显促进葛根素经皮吸收。本研究为葛根素新型经皮给药系统的研究奠定了初步的基础。

关键词: 葛根素; 微乳; 微针; 体外透皮; 在体微透析; 药动学

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)01-0095-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.01.013

Enhancement of transdermal absorption of puerarin by microneedle-assisted microemulsion

YAN Yu-lu, XU Yi, ZHAO Ji-hui, FENG Nian-ping

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To enhance the percutaneous absorption of puerarin, a water insoluble drug, using microneedle-assisted microemulsion. **Methods** With puerarin microemulsion as control, *in vivo* and *in vitro* experiments were conducted to evaluate permeation amount of puerarin, which was increased by 12.4 times using microneedle-assisted microemulsion. In rat skin microdialysis experiments *in vivo*, the peak concentration ($C_{\max}$) of puerarin in reception medium was $(713.51 \pm 72.23) \text{ ng/mL}$ for microneedle-assisted microemulsion group and $(108.56 \pm 5.72) \text{ ng/mL}$ for microemulsion group; The areas under concentration-time curves (AUCs) of puerarin were $(5\,021.45 \pm 547.09) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$ for microneedle-assisted microemulsion group and $(622.36 \pm 41.21) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$ for microemulsion group, respectively. Compared with microemulsion, the $C_{\max}$ and AUC of puerarin in rat skin microdialysis experiments *in vivo* were increased by 5.57 times and 7.07 times, respectively, when microneedle-assisted microemulsion was used. In pharmacokinetic experiments in rats, the $C_{\max}$ and AUC of puerarin in rat plasma were $(234.35 \pm 25.02) \text{ ng/mL}$ and $(3\,047.13 \pm 486.51) \text{ ng}\cdot\text{h/L}$ for the microneedle-assisted microemulsion group. The puerarin concentration in rat plasma for the microemulsion group were lower than the limit of detection. **Conclusion** The transdermal absorption of puerarin could be enhanced obviously using microneedle-assisted microemulsion. By conducting this research, a preliminary foundation is laid for the development of novel delivery systems for puerarin.

Key words: puerarin; microemulsion; microneedle; skin permeation *in vitro*; skin microdialysis *in vivo*; pharmacokinetics

收稿日期: 2016-09-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573619); 上海中医药大学预算内科研项目 (2015YSN09)

作者简介: 晏雨露, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (021)51322198 E-mail: yulustyle@126.com

*通信作者 赵继会 E-mail: zhaojihui07168@163.com

冯年平 E-mail: npfeng@hotmail.com

葛根素为从豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根中提取、分离得到的 8- β -D-葡萄糖吡喃糖-4,7-二羟基异黄酮, 具有降低血压、改善微循环、保护心肌细胞、降低血液黏度等药理作用^[1-5]。由于葛根素水溶性和脂溶性均较差^[6], 在水中的溶解度仅为 4.62 mg/mL, 口服给药难吸收, 据报道生物利用度仅有 3.799%^[7]。葛根素注射剂收载于《中国药典》2015 年版^[8], 是明确用于扩张血管的中药制剂。由于葛根素对心脑血管疾病具有广泛的药理作用, 葛根素注射剂临床使用的范围有限、给药操作不便以及安全性欠佳, 因而开发葛根素的新剂型具有重要意义^[6,9]。

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指药物经由皮肤给药途径转运至局部组织或全身血液循环, 能够产生局部或全身治疗作用的给药方式^[10]。TDDS 与其他给药系统相比, 具有独特的优势: 可避免传统口服制剂的肝脏首关效应, 维持平稳的血药浓度; 与注射剂相比给药方便, 提高治疗指数和患者的依从性^[11]。

但皮肤致密的角质层阻碍了药物的渗透, 为了解决这一难题, 各种促透方法不断涌现, 其中微针是一种非常高效的物理促透新技术, 用于打破皮肤角质层屏障, 具有给药效率高、疼痛感低、使用者顺应性强等优点^[12-15]。微乳系指由油相、水相、表面活性剂及助表面活性剂组成的一种外观澄明、热力学稳定的体系^[16-17], 对水溶性和脂溶性药物都具有良好的增溶能力^[17-18]。微乳粒径在 10~100 nm^[19], 体系分布均匀, 作为难溶性药物的载体应用于经皮给药具有高载药量、高渗透性的优点^[20-21]。

本研究制备葛根素微乳, 采用微针预先处理皮肤, 通过体内外实验方法, 考察微针辅助条件下微乳对葛根素经皮吸收效率的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器设备

Agilent 1260 infinity 高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; Nano ZS 90 激光粒度仪, 英国 Malvern 公司; Minispin 高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; GENIUS 3 涡旋混合器, 德国 IKA 公司; BAS224S 型微量电子分析天平, 德国 Startotius 公司; 改良立式 Franz 扩散池, 自制; WZ-50C6 型微量注射泵, 浙江史密斯医疗仪器有限公司; JA31002 电子天平, 上海精天电子仪器有限公司; 金属微针, 硅微针阵列, 长度为 300 μ m, 由上海应用技术大学李以贵教

授课题组惠赠。

1.2 药品与试剂

葛根素提取物, 批号 T19M7F11461, 质量分数 98%, 上海源叶生物科技有限公司; 葛根素对照品, 供定量测定使用, 批号 110752-200410, 质量分数 99%, 中国食品药品检定研究院; 油酸聚乙醇甘油酯(Labrafilm 1944 CS)、聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol HS-15)、二乙二醇单乙基醚(Transtol P), 法国佳法赛公司; 甲醇, 色谱纯, 德国 Merck 公司; 水为双蒸水, 自制。

1.3 实验动物

清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量为 (200 $\pm$ 10) g, 由上海中医药大学动物实验中心提供, 合格证号 SCXK(沪)2013-0016。

2 方法与结果

2.1 葛根素微乳的制备

按照文献报道制备葛根素微乳^[22], 按质量比称取下列各组分, 油相: Labrafilm 1944 CS, 5.51%; 表面活性剂: Solutol HS-15, 28.70%; 助表面活性剂: Transtol P, 14.30%; 水相: 双蒸水, 49.45%; 葛根素投药量为 2.00%。实验 1 次制备的产品为 10 mL, 经激光粒度仪测定载药葛根素微乳平均粒径为 (86.5 $\pm$ 3.3) nm, 多分散系数(PDI)为 0.233 $\pm$ 0.18 ($n=3$), Zeta 电位为 (0.21 $\pm$ 0.06) mV ($n=3$)。

2.2 微针辅助给药操作方法

在使用葛根素微乳之前, 预先用微针对动物的皮肤进行处理。将 SD 大鼠用水合氯醛(400 mg/kg)麻醉, 小心剔除腹部的体毛。在体动物实验中, 用金属微针在 5 N 的压力下垂直刺入皮肤, 持续 2 min 后移除; 离体动物实验中, 先剥离皮肤, 去除皮下脂肪, 再用微针处理皮肤。

2.3 体外透皮实验

2.3.1 葛根素体外定量测定 HPLC 方法

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 检测器为 Agilent 1260 紫外检测器; 流动相为甲醇-水(30:70); 柱温为 30 $^{\circ}$ C; 检测波长为 250 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 进样量为 20 μ L^[23]。理论塔板数按葛根素峰计算不少于 2850。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取一定量的葛根素对照品置 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 得质量浓度约为 100 μ g/mL 的葛根素对照品贮备溶液。精密量取不同体积的葛根素对照品贮备溶液, 用空白

透皮接收液(乙醇和生理盐水混合溶液, 30:70)稀释, 得质量浓度分别为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.5、10.0 $\mu\text{g/mL}$ 的葛根素对照品工作溶液。

(3) 专属性: 对比葛根素对照品溶液、空白透皮接收液和葛根素微乳透皮接收液样品的典型 HPLC 图谱, 见图 1, 考察分析方法的专属性。由图 1 可见, 空白接收液对葛根素的色谱峰没有干扰, 该方法的专属性良好。

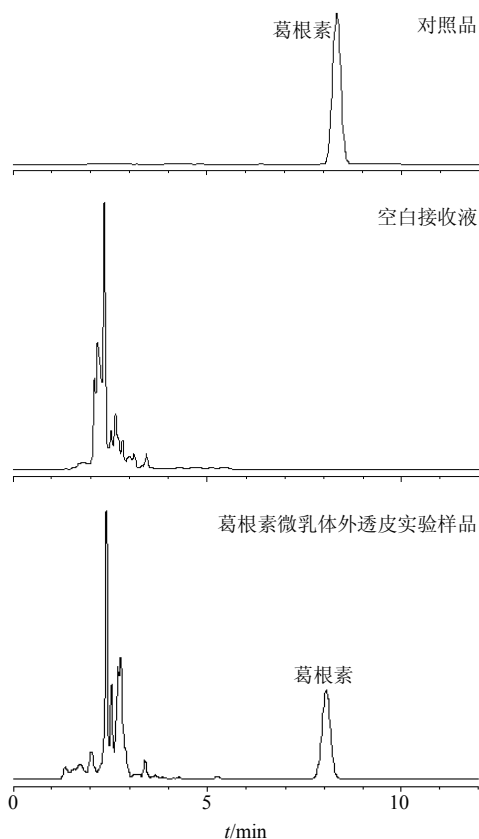


图 1 葛根素体外定量测定 HPLC 方法学考察典型图谱
Fig. 1 Representative chromatograms for *in vitro* specificity validation of HPLC method for determination of puerarin

(4) 线性关系考察: 将葛根素对照品工作溶液进行 HPLC 分析, 以色谱峰峰面积积分值 (Y) 对葛根素的质量浓度 (X) 进行线性回归, 所得回归方程为 $Y=498.7 X+937.4$, $r=0.999 9$ 。葛根素在 0.5~10.0 $\mu\text{g/mL}$ 体外透皮实验样品的色谱峰面积与葛根素质量浓度的线性关系良好。

2.3.2 微针辅助条件下葛根素微乳体外透皮实验 采用改良 Franz 扩散池法(有效面积 2.0 cm^2 , 接收池体积 12.5 mL), 以葛根素微乳作为对照, 对微针辅助条件下葛根素微乳的体外透皮行为进行考察。将预先用微针处理和未处理的大鼠离体皮肤固定在

扩散池上, 角质层朝向供给池、真皮层面向接收池。向接收池中注满接收液(乙醇和生理盐水混合溶液, 30:70), 向供给池中加入 1.0 mL 的葛根素微乳样品。实验期间用恒温循环水浴维持接收池的温度在 $(32 \pm 1)^\circ\text{C}$, 并维持磁力搅拌(300 r/min)保证接收池内药物扩散迅速达到平衡。分别在 2、4、6、8、12、24 h 从接收池中取样 0.5 mL, 取样后均立即补加相同体积温度为 32°C 的空白接收液。样品溶液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 测定葛根素量。葛根素单位面积累积体外渗透量 (Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 按下面的公式计算。

$$Q=(VC_n+\sum_{i=1}^{n-1}V_iC_i)/A$$

C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$), C_i 为第 i ($i \leq n-1$) 个取样点测得的药物质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$), V 为扩散池体积 (mL), V_i 为第 i 次取样的体积 (mL), A 为有效透皮面积 (cm^2)

葛根素微乳和微针辅助条件下葛根素微乳组的 Q -时间曲线见图 2。由图 2 可见, 微针辅助条件下葛根素微乳组和葛根素微乳组的 24 h Q 分别为 137.36 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 10.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。与葛根素微乳相比, 微针辅助条件下葛根素微乳可将葛根素在 24 h 内透过离体大鼠皮肤的 Q 提高 12.4 倍。

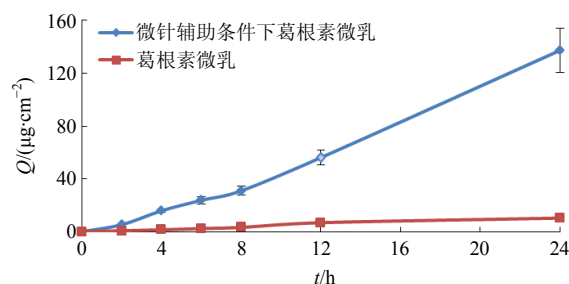


图 2 大鼠离体皮肤葛根素的 Q -时间曲线 ($n=6$)
Fig. 2 Cumulative *in vitro* skin permeation amount of puerarin versus time profiles ($n=6$)

2.4 在体微透析实验

2.4.1 大鼠在体微透析接收液中葛根素 HPLC 定量测定方法

(1) 色谱条件: 测定方法同“2.3.1”项下色谱条件。

(2) 标准样品溶液的制备: 分别向 200 μL 的空白透析液中加入不同质量浓度的葛根素对照品工作溶液 20 μL , 涡旋 1 min, 得到葛根素质量浓度为 50、100、150、300、450、1000 ng/mL 的标准样品溶液,

其中葛根素质量浓度为 100、300、1000 ng/mL 的标准样品溶液分别作为低、中、高质量浓度质控样品溶液。

(3) 样品处理方法: 透析液样品 12000 r/min 离心 5 min, 取上清, 即得。

(4) 专属性: 对比空白皮肤透析液和葛根素微乳透析液样品的典型 HPLC 图谱, 见图 3, 考察方法的专属性。由图 3 可见, 空白接收液对葛根素的色谱峰没有干扰, 方法的专属性良好。

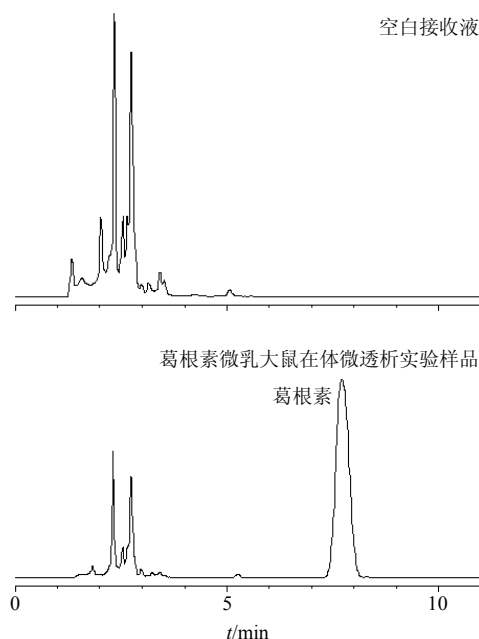


图3 大鼠在体微透析接收液中葛根素定量测定 HPLC 方法学考察典型图谱

Fig. 3 Representative chromatograms for *in vivo* specificity validation of HPLC method for determination of puerarin in reception medium of rat skin microdialysis experiment

(5) 线性关系考察 将葛根素标准样品溶液进行 HPLC 分析, 以色谱峰峰面积积分值 (Y) 对葛根素的质量浓度 (X) 进行线性回归, 所得回归方程为 $Y=0.4725 X+0.9647$, $r=0.9996$ 。葛根素在 50~1000 ng/mL 时, 大鼠在体微透析接收液的色谱峰面积与葛根素质量浓度线性关系良好。

(6) 探针回收率: 按照文献中探针回收率的测定方法进行测定^[24], 采用增量法测定低、中、高质量浓度质控样品的体外探针回收率分别为 $(33.48 \pm 1.78) \%$ 、 $(36.52 \pm 2.07) \%$ 、 $(36.81 \pm 2.43) \%$ 。采用减量法测定低、中、高质量浓度质控样品的体外探针回收率分别为 $(36.05 \pm 2.52) \%$ 、 $(38.93 \pm 1.14) \%$ 、 $(41.48 \pm 2.41) \%$; 在体探针回收率分别

为 $(30.05 \pm 1.78) \%$ 、 $(35.93 \pm 2.07) \%$ 、 $(37.48 \pm 2.43) \%$ 。体内外回收率较为一致, 表明微透析实验方法可行。

(7) 最低检测线、定量限: 将葛根素微乳透析液样品稀释成一系列浓度梯度, 进 HPLC 仪检测, 测定样品峰峰高与噪音峰峰高的比值 (信噪比)。方法的检测限 (信噪比为 3:1) 为 20 ng/mL; 方法的定量限 (信噪比为 10:1) 为 45 ng/mL。

2.4.2 微针辅助条件下葛根素微乳大鼠在体微透析实验 将 SD 大鼠随机分成葛根素微乳组和微针辅助条件下葛根素微乳组, 每组 6 只。用水合氯醛 (400 mg/kg) 将大鼠麻醉, 小心剔除腹部的毛发, 将微透析探针用穿刺针引导平行植入预先用微针处理和未处理的大鼠皮下, 在皮肤表面黏附给药池 (2 cm^2)、给予 2.0 mL 葛根素微乳, 并在探针中通入灌流液 (乙醇和生理盐水混合溶液, 30:70)。预平衡 30 min 后开始计时, 每 1 h 收集 1 份微透析接收液样品, 直至 10 h。测定微透析接收液中葛根素的质量浓度, 并绘制大鼠在体微透析接收液中葛根素质量浓度-时间曲线, 结果见图 4。结果表明, 与葛根素微乳相比, 微针辅助条件下葛根素微乳给药后大鼠在体微透析接收液中葛根素质量浓度明显提高。

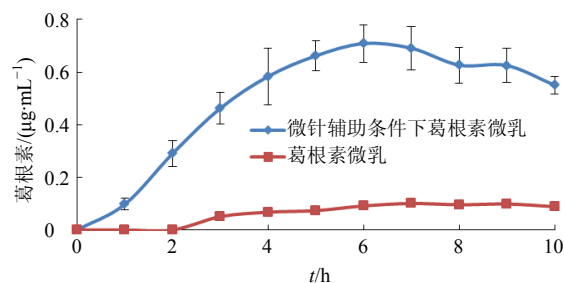


图4 葛根素微乳和微针辅助条件下葛根素微乳给药后大鼠在体微透析接收液中葛根素浓度-时间曲线 ($n=6$)

Fig. 4 Puerarin level in rat skin microdialysis reception medium versus time profiles after application of puerarin microemulsion or microneedle-assisted puerarin microemulsion ($n=6$)

采用 Phoenix WinNonlin (Pharsight Corporation, Version 2.0) 软件对葛根素微乳和微针辅助条件下葛根素微乳给药后大鼠在体微透析接收液中葛根素质量浓度-时间数据进行非房室模型拟合, 计算药动学参数, 结果见表 1。结果表明微针辅助条件下葛根素微乳组和葛根素微乳组的葛根素峰浓度 ($C_{\max}$) 分别为 (713.51 ± 72.23) 、 $(108.56 \pm 5.72) \text{ ng/mL}$; 微透析接收液中葛根素浓度-时间曲线下面积 (AUC)

表 1 葛根素微乳和微针辅助条件下葛根素微乳的大鼠在体微透析实验药动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of puerarin microemulsion or microneedle-assisted puerarin microemulsion in rat skin microdialysis experiments *in vivo* ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	$C_{\max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	$t_{\max}/\text{h}$	$\text{AUC}_{0 \sim t}/(\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	$\text{MRT}_{0 \sim t}/\text{h}$
微针辅助条件下葛根素微乳	713.51 ± 72.23	6.33 ± 0.47	$5\,021.40 \pm 547.09$	6.01 ± 0.05
葛根素微乳	108.56 ± 5.72	7.00 ± 0.82	622.36 ± 41.21	6.53 ± 0.18

分别为 ($5\,021.45 \pm 547.09$) $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{L}$ 和 (622.36 ± 41.21) $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{L}$ 。与微乳相比,微针辅助条件下微乳可将葛根素在大鼠在体微透析实验中 $C_{\max}$ 和 AUC 分别提高 5.57 倍和 7.07 倍。

2.5 体内药动学研究

2.5.1 大鼠血浆样品中葛根素定量测定 HPLC 方法

(1) 色谱条件:测定方法同“2.3.1”项下色谱条件。

(2) 标准血浆样品溶液的制备:分别向 100 μL 的大鼠空白血浆中加入不同质量浓度的葛根素对照品工作溶液 10 μL ,涡旋 1 min,得到葛根素质量浓度为 50、100、150、300、450、1000 ng/mL 的标准样品溶液,其中葛根素质量浓度为 100、300、1000 ng/mL 的标准样品溶液分别作为低、中和高质量浓度质控样品溶液。

(3) 样品处理方法:向 100 μL 的血浆样品中加入甲醇 400 μL ,涡旋 1 min,12000 r/min 离心 10 min,取上清,即得。

(4) 专属性:对比空白大鼠血浆和葛根素微乳大鼠体内药动学研究血浆样品的典型 HPLC 图谱,见图 5,考察方法的专属性。由图 5 可见,空白血浆对葛根素的色谱峰没有干扰,方法的专属性良好。

(5) 线性关系考察:将标准血浆样品溶液进行 HPLC 分析,以色谱峰面积积分值 (Y) 对葛根素质量浓度 (X) 进行线性回归,所得回归方程为 $Y = 0.4725X + 0.9647$, $r = 0.9993$ 。葛根素在 50~1000 ng/mL 时,大鼠血浆样品中葛根素色谱峰面积与其质量浓度线性关系良好。

(6) 方法回收率试验:将葛根素血浆样品高、中、低浓度(每个样品平行 6 份),按血浆“样品处理方法”进行处理;同时配制相同质量浓度的葛根素对照品的甲醇溶液,进行 HPLC 分析,所得色谱峰面积与相对应的对照品色谱峰面积相比较。高、中、低质量浓度样品的回收率分别为 (96.2 ± 8.8)%、(85.1 ± 15.9)%和 (78.3 ± 15.9)%,该血浆处理方法可行。

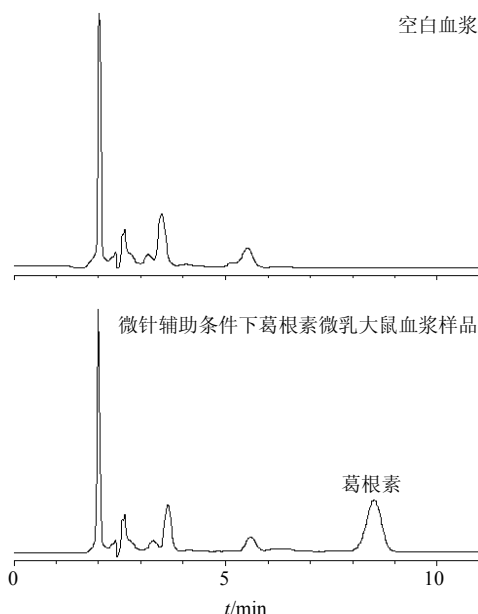


图 5 大鼠血浆中葛根素定量测定 HPLC 方法学考察典型图谱
Fig. 5 Representative chromatograms for specificity validation of HPLC method for determination of puerarin in rat plasma

(7) 最低检测线、定量限:将葛根素标准血浆样品稀释成一系列浓度梯度,进 HPLC 仪检测,测定样品峰峰高与噪音峰峰高的比值为(信噪比)。方法的检测限(信噪比为 3:1)为 25 ng/mL ;方法的定量限(信噪比为 10:1)为 48 ng/mL 。

2.5.2 微针辅助条件下葛根素微乳大鼠体内药动学研究 将 SD 大鼠随机分成葛根素微乳组和微针辅助条件下葛根素微乳组,每组 6 只。实验前将大鼠禁食 12 h,用水合氯醛(400 mg/kg)麻醉,小心剔除腹部的体毛,用医用胶带将无纺布固定在预先用微针处理或未处理的大鼠皮肤上,再加入 2 mL 葛根素微乳。分别在 0、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h 收集大鼠血浆样品,300 $\mu\text{L}/\text{次}$,测定葛根素质量浓度。葛根素微乳经皮给药后,大鼠血浆中葛根素质量浓度未检出;微针辅助条件下葛根素微乳经皮给药后大鼠血浆中葛根素质量浓度-时间曲线见图 6。

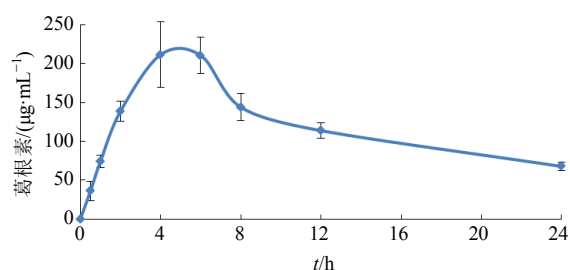


图6 微针辅助条件下葛根素微乳单次给药后大鼠血浆中葛根素质量浓度-时间曲线 ($n=6$)

Fig. 6 Meam rat plasma concentration versus time profile of puerarin after single time transdermal application of microneedle-assisted puerarin microemulsion ($n=6$)

采用 Phoenix WinNonlin (Pharsight Corporation, Version 2.0) 软件对微针辅助条件下葛根素微乳单次给药后大鼠血浆中葛根素质量浓度-时间数据进行非房室模型拟合, 得到其主要药动学参数: $C_{\max}$ 为 (234.35 ± 25.02) ng/mL; $t_{\max}$ 为 (5.33 ± 0.94) h; MRT 为 (10.84 ± 0.06) h; AUC 为 (3047.13 ± 486.51) ng·h/L。

3 讨论

促进药物经皮吸收的方法大致可以分为被动法和主动法2类^[25], 被动促进药物经皮吸收法 (passive penetration enhancement techniques) 通过提高药物向角质层中的扩散系数和分配系数等手段促进其经皮吸收, 例如添加渗透促进剂, 制备微乳均属于被动促进药物经皮吸收的范畴, 但由于人体皮肤具有亲脂性角质层和亲水性活性表皮层双重屏障, 被动吸收的程度也很有限; 主动促进药物经皮吸收法 (active penetration enhancement techniques) 逐渐引起人们的关注。主动促进药物吸收法是指通过降低角质层的屏障作用促进药物经皮吸收, 或者将药物主动导入皮肤的方法。采用机械或电学方法, 在角质层上形成可逆的孔道可明显降低角质层的屏障作用, 促进药物吸收, 微针^[12,14]、电致孔^[26-27]和超声波致孔^[28]均属于主动促进药物经皮吸收的范畴。利用微针在皮肤上形成可供药物透过的可逆的孔道是一种典型的主动促进药物经皮吸收方法。将被动促进药物经皮吸收的方法与微针联合使用可以明显改善药物经皮吸收的效果。例如, 环丙甲羟二氢吗啡酮是一种非常具有应用前景的镇痛药阿片受体拮抗剂, 临床有口服和肌内注射2种给药形式, 但其生物利用度低, 用药量大。Milewski等^[29]将环丙甲羟二氢吗啡酮聚乙二醇化形成前体药物、增加其溶解

度, 再通过微针致孔促进其经皮吸收。体外实验结果表明微针致孔可将环丙甲羟二氢吗啡酮透过离体皮肤的累积量提高5倍。

本研究的结果证实将被动和主动促进药物经皮吸收的方法相结合, 例如, 采用微针辅助条件下微乳的方法, 可以显著提高难溶性药物的经皮吸收效率, 但其促透机制仍有待于进一步研究。文献报道这是由于微针的作用, 可以使表皮层产生大量微孔道^[14,30], 但目前尚不能确定葛根素微乳在微针辅助条件下是以完整的纳米粒经形成的孔道进入皮肤, 还是葛根素从微乳中扩散出来再通过微针在皮肤中形成的孔道中经皮吸收, 或者是二者兼而有之。微针辅助条件下促进葛根素微乳经皮吸收的机制还需要通过进一步的实验来考察。

参考文献

- [1] Song X P, Chen P P, Chai X S. Effects of puerarin on blood pressure and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1988, 9(1): 55-58.
- [2] 陈光芝, 刘艳华. 中药葛根的研究进展 [J]. *中华临床医药卫生杂志*, 2004, 2(1): 48-50.
- [3] 赵艳威, 李宗旻, 宋光明, 等. 葛根素促进人成骨样 MG-63 细胞分化的分子机制研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(4): 536-540.
- [4] 王守力, 韩雅玲, 于海波, 等. 常氧与缺氧状态下豚鼠心肌细胞内钙离子浓度与葛根素注射液的干预 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(19): 142-144.
- [5] 高尔, 谭爱美, 刘振威, 等. 乳化葛根素对家兔血液流变性和微循环的作用 [J]. *中国微循环*, 2004, 8(5): 291-292.
- [6] 刘伟星, 李 宁, 高崇凯. 葛根素自微乳化渗透泵控释胶囊的制备 [J]. *中草药*, 2013, 44(12): 1568-1573.
- [7] 马家骅, 杨 明, 曹世栋, 等. 葛根素的提取和含量测定 [J]. *华西药学杂志*, 2006, 21(2): 206-207.
- [8] 中国药典 [S]. 二部. 2015.
- [9] 王 立, 张 君, 王文倩. 葛根素泡腾性渗透泵控释片的制备及其体外评价 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 686-691.
- [10] 林 思. 醇质体/丝素蛋白复合纳米纤维膜经皮给药系统的构建及其评价研究 [D]. 上海: 东华大学, 2016.
- [11] 白 毅, 杜丽娜, 冯 雪, 等. 天然药物经皮给药系统研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(16): 1377-1381.
- [12] Zhang W, Ding B Y, Tang R J, et al. Combination of microneedles with PLGA nanoparticles as a potential strategy for topical drug delivery [J]. *Current Nanoscience*, 2011, 7(4): 545-551.
- [13] Alvarez-Román R, Naik A, Kalia Y N, et al. Skin

- penetration and distribution of polymeric nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2004, 99(1): 53-62.
- [14] 甄小龙, 刘 婷, 杨文婧, 等. 青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 892-896.
- [15] Gomaa Y A, El-khordagui L K, Garland M J, *et al.* Effect of microneedles treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(11): 1592-1602.
- [16] Zhang H, Cui Y, Zhu S, *et al.* Characterization and antimicrobial activity of a pharmaceutical microemulsion [J]. *Int J Pharm*, 2010, 395(1/2): 154-160.
- [17] 卢秀霞, 潘婷婷, 洪于琦, 等. 茶树油微乳凝胶的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1892-1900.
- [18] Goebel A S B, Knie U, Abels C, *et al.* Dermal targeting using colloidal carrier systems with linoleic acid [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(2): 162-172.
- [19] Tenjarla S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1999, 16(5): 461-521.
- [20] 杨志欣, 张文君, 刘明玉, 等. 三叶豆紫檀苷磷脂复合物自微乳研制及跨膜转运研究 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 573-579.
- [21] Santoyo S, Arellano A, Ygartua P, *et al.* *In vitro* percutaneous absorption of piroxicam through synthetic membranes and abdominal rat skin [J]. *Pharm Acta Helv*, 1996, 71(2): 141-146.
- [22] 郭建民, 李素梅. 高效液相色谱法测定复方葛根透皮贴剂中葛根素的含量 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 1-2.
- [23] 蒋 楠, 孙 雯, 李 晔, 等. 葛根素微乳的制备及体外透皮特性研究 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(2): 180-182.
- [24] 王 丹, 石力夫, 胡晋红. 微透析联用反相高效液相色谱对大鼠皮肤葛根素的药代动力学研究 [J]. 分析化学, 2008, 28(10): 2306-2312.
- [25] Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2012, 164(1): 26-40.
- [26] Denet A R, Vanbever R, Pr  at V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5): 659-674.
- [27] 郝保华, 王彦玲, 李伟泽, 等. 青风藤电离巴布剂电致孔透皮给药的药动力学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1060-1062.
- [28] Azaguri R, Khoury L R, Enden G, *et al.* Ultrasound mediated transdermal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72(1): 127-143.
- [29] Milewski M, Yerramreddy T R, Ghosh P, *et al.* *In vitro* permeation of a pegylated naltrexone prodrug across microneedle-treated skin [J]. *J Control Release*, 2010, 146(1): 37-44.
- [30] Zhang W, Ding B Y, Tang R J, *et al.* Combination of microneedles with PLGA nanoparticles as a potential strategy for topical drug delivery [J]. *Current Nanoscience*, 2011, 7(4): 545-551.