

# 光甘草定凝胶和乳膏剂的体外释药研究<sup>Δ</sup>

魏嘉宝\*, 杨凡, 谢加庭, 吴燕红, 蔡延渠, 李苑新<sup>#</sup>(广东药科大学中药开发研究所, 广州 510006)

中图分类号 R944.2\*1;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2346-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.10

**摘要** 目的:比较光甘草定凝胶和乳膏剂的体外释放度和透皮特性,为遴选研发其新剂型提供依据。方法:制备光甘草定凝胶和乳膏剂,采用垂直式Franz扩散池法,以微孔滤膜、猪皮为透皮屏障进行体外释放度试验和体外透皮试验,分别于1、2、4、6、8、10、12、24 h取样测定,比较光甘草定凝胶和乳膏剂中光甘草定的体外释放度( $F_n$ )、透皮量( $Q_n$ )、透皮率( $S_n$ )及光甘草定在猪皮中的滞留量。结果:光甘草定凝胶剂24 h时光甘草定的 $F_n$ 、 $Q_n$ 、 $S_n$ 分别为91.42%、902.81 μg、33.19%,其透皮动力学拟合方程为 $S_n = -1.8t^3 + 3.2t^2 - 0.4t + 0.6$ ,光甘草定在猪皮中的滞留量为 $(280.86 \pm 66.2) \mu\text{g}$ ( $n=3$ );光甘草定乳膏剂24 h时光甘草定的 $F_n$ 、 $Q_n$ 、 $S_n$ 分别为83.63%、396.48 μg、15.86%,其透皮动力学拟合方程为 $S_n = -1.1t^3 + 2.3t^2 - 0.3t + 0.15$ ,光甘草定(直径1.5 cm圆形)中猪皮的滞留量为 $(207.11 \pm 47.5) \mu\text{g}$ ( $n=3$ )。结论:光甘草定凝胶中光甘草定的 $F_n$ 、 $Q_n$ 、 $S_n$ 及其在猪皮中的滞留量均高于光甘草定乳膏剂。

**关键词** 光甘草定;凝胶;乳膏剂;体外释放试验;透皮试验

## Study on *in vitro* Drug Release of Glabridin Gel and Cream

WEI Jiabao, YANG Fan, XIE Jiating, WU Yanhong, CAI Yanqu, LI Yuanxin (Institute of TCM Research, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

- [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4):475-484.
- [4] CHEN K, ZHANG R, LIU H, et al. Impact of the CYP2C19 gene polymorphism on clopidogrel personalized drug regimen and the clinical outcomes[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(9):1773-1780.
- [5] 张庆翔, 刘剑刚, 史大卓, 等. 氯吡格雷的不良反应及其防治研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(16):1526-1528.
- [6] 刘煜, 任少琳, 黄丽云, 等. 两种质子泵抑制剂治疗冠心病的临床研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4533-4536.
- [7] PRECH M, BARTELA E, JANUS M, et al. Effect of a combination of antiplatelet and antithrombotic pretreatment on myocardial perfusion in patients with an acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(7):580-585.
- [8] LOZANO I, SANCHEZ-INSA E, DE LEIRAS SR, et al. Acute coronary syndromes, gastrointestinal protection, and recommendations regarding concomitant administration of proton-pump inhibitors (omeprazol/esomeprazole) and clopidogrel[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(3):366-368.
- [9] LIN L, WANG H, CHEN YF, et al. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(5):386-395.
- [10] 龚磊, 孙成铭, 杨军. CYP2C19: 氯吡格雷代谢的关键酶[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(2):222-225.
- [11] CHEN WC, LIN KH, HUANG YT, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(12):1542-1550.
- [12] NICOLAU JC, BHATT DL, ROE MT, et al. Concomitant proton-pump inhibitor use, platelet activity, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel and managed without revascularization: insights from the targeted platelet inhibition to clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(4):683-694.
- [13] KRUIK-KOLLÖFFEL WJ, VAN DER PALEN J, VAN HERK-SUKEL MPP, et al. Decrease in switches to 'unsafe' proton pump inhibitors after communications about interactions with clopidogrel[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(8):787-794.
- [14] YI X, HAN Z, ZHOU Q, et al. Concomitant use of proton-pump inhibitors and clopidogrel increases the risk of adverse outcomes in patients with ischemic stroke carrying reduced-function CYP2C19\*2[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1):55-62.
- [15] NORDEEN JD, PATEL AV, DARRACOTT RM, et al. Clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing in patients undergoing neuroendovascular procedures: incidence of ischemic and hemorrhagic complications[J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2013, 6(1):26-34.

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81503260)

\* 硕士研究生。研究方向:中药制剂与开发。E-mail: 1132693845@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副研究员。研究方向:中药新技术开发。E-mail: liyx98@163.com

(收稿日期:2018-04-04 修回日期:2018-07-16)  
(编辑:邹丽娟)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the *in vitro* release rate and transdermal characteristics of Glabridin gel and cream, and to provide evidence for the selection and R&D of new dosage form. METHODS: Glabridin gel and cream were prepared. The *in vitro* release and transdermal test were performed by using HPLC and vertical Franz diffusion cell method with microporous membrane and pig skin as transdermal barrier; *in vitro* release rate ( $F_n$ ), permeation volume ( $Q_n$ ), transdermal rate ( $S_n$ ) of glabridin and pig skin residue of Glabridin gel and cream were compared via sampling at 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 h. RESULTS:  $F_n$ ,  $Q_n$  and  $S_n$  of Glabridin gel were 91.42%, 902.81  $\mu\text{g}$ , 33.19% at 24 h; fitting equation of transdermal dynamics were  $S_n = -1.8t^3 + 3.2t^2 - 0.4t + 0.6$ ; the retention of glabridin in pig skin (1.5 cm diameter circle) was  $(280.86 \pm 66.2) \mu\text{g}$  ( $n=3$ ).  $F_n$ ,  $Q_n$  and  $S_n$  of Glabridin cream were 83.63%, 396.48  $\mu\text{g}$ , 15.86%; fitting equation of transdermal dynamics were  $S_n = -1.1t^3 + 2.3t^2 - 0.3t + 0.15$ ; the retention of glabridin in pig skin was  $(207.11 \pm 47.5) \mu\text{g}$  ( $n=3$ ). CONCLUSIONS:  $F_n$ ,  $Q_n$  and  $S_n$  as well as retention of pig skin of glabridin in Glabridin gel are higher than those of Glabridin cream.

**KEYWORDS** Glabridin; Gel; Cream; *In vitro* release test; Transdermal test

光甘草定是从光果甘草中提取的一种脂溶性异黄酮类化合物,具有强抗炎、抗氧化及抗过敏等作用<sup>[1]</sup>,不仅能抑制前列腺素 $E_2$ ( $\text{PGE}_2$ )<sup>[2]</sup>、一氧化氮( $\text{NO}$ )<sup>[3]</sup>、肿瘤坏死因子 $\alpha$ ( $\text{TNF-}\alpha$ )<sup>[4]</sup>等致炎因子的释放,还能抑制髓过氧化物酶(MPO)的活性,从而减轻葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎炎症反应<sup>[5]</sup>。光甘草定能抑制粒细胞性白血病细胞致炎因子白三烯( $\text{LTB}_4$ )、血栓素( $\text{B}_2$ )的产生<sup>[6]</sup>,对皮肤炎症有着显著抗炎疗效。尽管目前市面上有水包油(O/W)的光甘草定乳膏,但乳膏存在制备工艺复杂、质量难以控制等缺点,故需开发其新剂型。本研究通过制备光甘草定凝胶和乳膏剂,采用垂直式Franz扩散池法进行体外释放度和体外透皮试验,分析两种剂型的体外释药和透皮特性,为研发光甘草定的新剂型提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1100高效液相色谱仪和VWD紫外检测器(美国安捷伦公司);YB-P6智能透皮试验仪(天津药典标准仪器制造厂);EPED-10TJ实验室级超纯水机(南京易普易达科技发展有限公司);BP 211D电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司,分度值:0.01 mg);DW-86W100卧式超低温保存箱(青岛海尔特种仪器有限公司);FJ-200高速分散均质机(上海索映仪器设备有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

光甘草定对照品(成都普思生物科技有限公司,批号:PSO138-0020,纯度:99.07%);光甘草定原料药(西安天广源生物科技有限公司,批号:160803,纯度:90.23%);卡波姆940(广州胜欣化工科技有限公司);吡咯烷酮羧酸钠和吡咯烷酮羧酸锌(广州途优化工有限公司);维生素 $B_6$ 和维生素E(北京索莱宝科技有限公司);甘草酸二钾和肉桂酸钾(珠海市双博杰科技有限公司);丁二醇、丙二醇、乙醇和三乙醇胺(天津市大茂化学试剂厂);单硬脂酸甘油酯和十八醇(天津百世化工有限公司);聚氧乙烯硬脂醇醚(广州市拓为精细化工有限公司);角鲨烷(西安百川生物科技有限公司);尼泊金丙酯

(天津市福晨化学试剂厂);改良桃胶(广东药科大学中药开发研究所自制);乙腈、甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯净水。

### 1.3 动物

广西巴马小型猪,♀,3月龄,体质量约20 kg,由南方医科大学实验动物科技发展有限公司提供,生产许可证号:SCXK(粤)2016-0041,批号:20180316。

## 2 方法与结果

### 2.1 光甘草定凝胶与乳膏剂的制备

2.1.1 光甘草定凝胶 根据本课题组前期处方筛选研究中已确定的处方,称取吡咯烷酮羧酸钠6 g、吡咯烷酮羧酸锌0.2 g、维生素 $B_6$ 0.3 g、甘草酸二钾0.2 g、肉桂酸钾0.2 g,加入纯净水85 mL,搅拌使溶解完全;加入以丁二醇-丙二醇-乙醇(2:2:0.6, V/V/V)为混合溶剂的光甘草定溶液(该溶液中光甘草定含量为1.3 g/mL),在300 r/min搅拌条件下缓慢加入卡波姆940 2 g和改良桃胶1.8 g,溶胀后加入三乙醇胺1.0 g,采用高速剪切机于10 000 r/min条件下均质3 min,取出,分装,密封保存。

2.1.2 光甘草定乳膏剂 根据本课题组前期处方筛选研究中已确定的处方,称取吡咯烷酮羧酸钠3 g、吡咯烷酮羧酸锌0.2 g、维生素 $B_6$ 0.1 g、甘草酸二钾0.3 g、肉桂酸钾0.1 g,加入纯净水85 g,85  $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热,加入以丁二醇-丙二醇-乙醇(2:2:0.5, V/V/V)为混合溶剂的光甘草定溶液(该溶液中光甘草定含量为1.1 g/mL),搅拌使溶解完全,作为水相溶液;另取聚氧乙烯硬脂醇醚1.4 g、单硬脂酸甘油酯1.6 g、十八醇1.2 g、角鲨烷3.0 g、维生素E 1.0 g及尼泊金丙酯0.1 g,85  $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热,搅拌使熔化完全,加入同温度水相溶液,采用高速剪切机于10 000 r/min条件下均质3 min,取出,放至室温,分装,密封保存。

### 2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适用性 色谱柱:Phenomenex Gemini  $\text{C}_{18}$ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-1%冰醋酸(53:47, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:282 nm;柱温:35  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:20  $\mu\text{L}$ <sup>[7]</sup>。在该色谱条件下,理论板数按光甘草定的峰面积计不低于5 000。

2.2.2 线性关系考察 精密称取光甘草定对照品,用30%甲醇溶解制成质量浓度为10 mg/mL的对照品溶液。准确移取光甘草定对照品溶液,用30%甲醇制成质量浓度分别为1.0、5.0、10.0、40.0、80.0、100 μg/mL的系列对照品溶液,取20 μL进样测定。以光甘草定的质量浓度为横坐标(x)、光甘草定的峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,得回归方程为 $y=20.04x+8.4666$  ( $R^2=0.9999$ )。结果表明,光甘草定检测质量浓度的线性范围为1.0~100 μg/mL,该方法的检测限为0.5 μg/mL,定量限为1.0 μg/mL。

2.2.3 供试品溶液与阴性样品溶液的制备 精密称取0.1 g光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂,分别置于10 mL量瓶中,加入30%甲醇至刻度,摇匀,吸取1 mL用0.22 μm的微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。同法制备不含光甘草定的空白凝胶和空白乳膏剂的阴性样品溶液。

2.2.4 专属性试验 分别取“2.2.2”项下光甘草定对照品溶液和“2.2.3”项下供试品溶液、阴性样品溶液各20 μL,进样测定,记录色谱。结果显示,供试品溶液中的光甘草定峰与相邻色谱峰能达到基线分离,分离度均大于1.5。色谱图见图1。

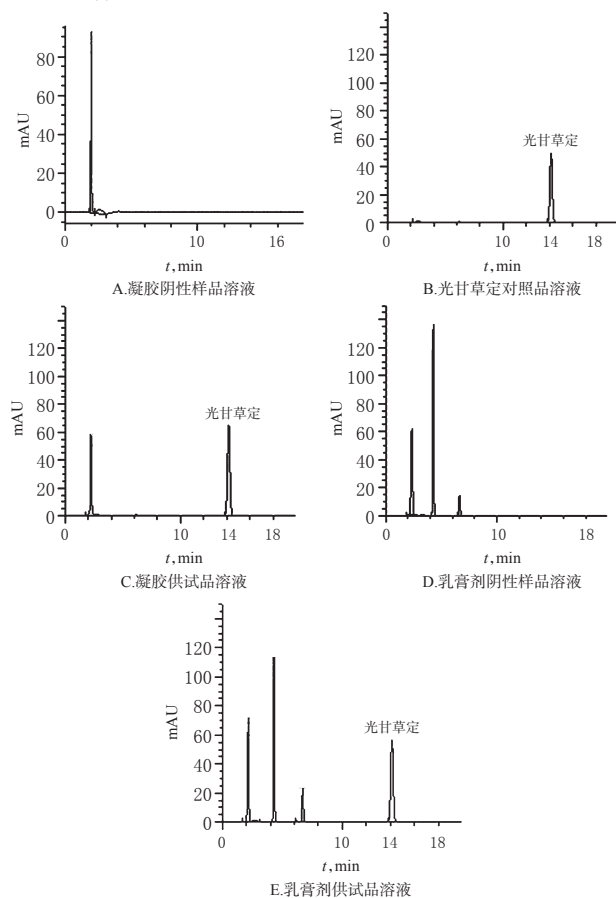


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.5 精密度试验 取“2.2.2”项下对照品溶液20 μL,

重复进样6次,测定光甘草定的峰面积,计算RSD。结果显示,峰面积的RSD为0.15% ( $n=6$ ),表明仪器的精密度良好。

2.2.6 重复性试验 按“2.1”项下方法分别平行制备光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂各6份,分别按“2.2.3”项下方法制备成供试品溶液,进样测定,计算光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂中光甘草定的含量。结果显示,光甘草定凝胶中光甘草定的平均含量为5.4 mg/g, RSD为0.67% ( $n=6$ );光甘草定乳膏剂中光甘草定的平均含量为4.8 mg/g, RSD为0.48% ( $n=6$ ),表明样品的重现性良好。

2.2.7 稳定性试验 将光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂的供试品溶液分别放置0、1、2、4、6、8、10、12、24、48 h后吸取20 μL进样测定,记录峰面积。结果显示,光甘草定凝胶中光甘草定峰面积的RSD为0.41% ( $n=10$ ),光甘草定乳膏剂中光甘草定峰面积的RSD为0.23% ( $n=10$ ),表明样品的稳定性良好。

2.2.8 回收率试验 分别吸取光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂的供试品溶液5.0 mL,各6份,准确加入光甘草定对照品溶液各25 μL,摇匀,取20 μL进样测定,记录峰面积,计算加样回收率。结果显示,光甘草定凝胶中光甘草定的平均加样回收率为100.73%, RSD为1.35% ( $n=6$ );光甘草定乳膏剂中光甘草定的平均加样回收率为98.66%, RSD为1.16% ( $n=6$ ),表明两种制剂中光甘草定的加样回收率均符合相关要求。

### 2.3 体外释放试验

按体外释放试验方法<sup>[8-9]</sup>,将0.8 μm的微孔滤膜固定在Franz扩散池上,在接收池中加满30%的甲醇生理盐水溶液作为接收液, ( $37 \pm 0.1$ ) °C水浴加热,以( $300 \pm 5$ ) r/min定速磁力搅拌0.5 h,分别向供给室加入1.0 g光甘草定凝胶(光甘草定为5.4 mg)和光甘草定乳膏(光甘草定为4.8 mg),用密封胶封口,以防溶剂蒸发。分别于1、2、4、6、8、12、24 h移取接收液1.0 mL,随即补回1.0 mL等温空白接收液,接收液用0.22 μm微孔滤膜过滤,取20 μL滤液进样测定,计算光甘草定的含量,再按公式计算累积释放度( $F_n$ )。  $F_n = (c_n V + \sum_{i=1}^{n-1} c_i V_0) / W \times 100\%$ , 式中,  $c_n$ 为第 $n$ 个时间点样品的质量浓度,  $V$ 为接收池体积,  $c_i$ 为第 $i$ 个时间点样品的质量浓度,  $V_0$ 为每次取样的体积,  $W$ 为所取凝胶和乳膏剂中光甘草定的质量(凝胶 $W=5.4$  mg;乳膏剂 $W=4.8$  mg)。光甘草定凝胶和乳膏剂中光甘草定的体外累积释放度结果见表1,体外释放曲线见图2。

通过SPSS 17.0软件对表1中1~24 h不同时间点的体外释放度进行配对 $t$ 检验分析,结果显示,光甘草定凝胶的体外累积释放度明显高于光甘草定乳膏剂,差异具有统计学意义( $P=0.002$ )。

表1 光甘草定凝胶和乳膏剂的体外累积释放度结果 ( $n=6$ )

Tab 1 Results of accumulative release rate *in vitro* of Glabridin gel and cream ( $n=6$ )

$t, h$	光甘草定凝胶		光甘草定乳膏剂		$P$
	$F_{n, \%}$	RSD, %	$F_{n, \%}$	RSD, %	
1	13.25	0.87	7.58	1.55	0.002
2	20.79	1.36	12.93	2.21	
4	36.58	2.69	20.31	1.63	
6	47.62	1.65	25.25	1.87	
8	58.15	2.60	32.29	1.52	
12	72.14	3.35	44.10	1.03	
24	91.42	1.56	83.63	0.56	

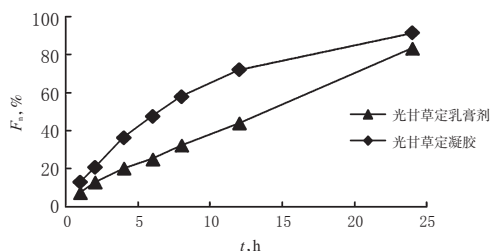


图2 光甘草定凝胶与乳膏剂的体外释放曲线 ( $n=6$ )  
Fig 2 Release curves of Glabridin gel and cream *in vitro* ( $n=6$ )

## 2.4 体外透皮试验

2.4.1 离体猪皮的制备与处理 选取皮肤无红肿、充血、破损等现象的健康合格3月龄巴马小型猪,颈动脉放血致死,剃毛,剥取腹部的猪皮,小心去除皮下脂肪及组织,用大量的生理盐水反复冲洗干净,置于保鲜膜封口袋中,加入少许的生理盐水,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的超低温冰箱中保存,备用。

2.4.2 试验步骤 取出经“2.4.1”项下方法处理好的离体腹部猪皮,在常温下解冻,切成所需小块,用生理盐水洗净并用滤纸吸干猪皮上下表面的水分,固定在Franz扩散池,使表皮角质层朝上,猪皮下表面接触扩散池液面(直径1.5 cm的圆形),按体外透皮试验方法进行试验<sup>[10]</sup>。在接收池中加入30%甲醇的生理盐水,  $(37 \pm 0.1)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴加热,以  $(300 \pm 5)\text{ r/min}$  定速磁力搅拌1 h,向供给室中分别加入0.5 g光甘草定凝胶(光甘草定为2.72 mg)和光甘草定乳膏剂(光甘草定为2.4 mg),用密封胶封口,以防溶剂蒸发。分别于1、2、4、6、8、10、12、24 h移取接收液1.0 mL,随即补回1.0 mL等温空白接收液,接收液用0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,吸取20  $\mu\text{L}$ 滤液进样测定,计算光甘草定的含量。再按公式计算光甘草定的累积透皮量( $Q_n$ )和累积透皮率( $S_n$ ),并行配对 $t$ 检验。 $Q_n = c_n V + \sum_{i=1}^{n-1} c_i V_i$ ,  $S_n = Q_n / W \times 100\%$ ,式中, $c_n$ 为第 $n$ 个时间点样品的质量浓度, $V$ 为接收池体积, $c_i$ 为第 $i$ 个时间点样品的质量浓度, $V_i$ 为每次取样的体积, $W$ 为所取凝

胶和乳膏剂中光甘草定的质量(凝胶 $W=2.72\text{ mg}$ ;乳膏剂 $W=2.4\text{ mg}$ )。光甘草定凝胶和乳膏剂的体外透皮试验结果见表2, $S_n$ -时间曲线见图3。

表2 光甘草定凝胶和乳膏剂的体外透皮试验结果 ( $n=6$ )

Tab 2 Results of transdermal test of Glabridin gel and cream *in vitro* ( $n=6$ )

$t, h$	$Q_n, \mu\text{g}$		$P_1$	$S_n, \%$		$P_2$
	光甘草定凝胶	光甘草定乳膏剂		光甘草定凝胶	光甘草定乳膏剂	
1	3.35	0.41	0.032	0.12	0.02	0.031
2	7.87	1.01		0.29	0.04	
4	23.75	6.73		0.87	0.27	
6	74.41	25.08		2.74	1.00	
8	150.84	53.04		5.55	2.12	
10	243.82	89.27		8.96	3.57	
12	342.81	122.97		12.60	4.92	
24	902.81	396.48		33.19	15.86	

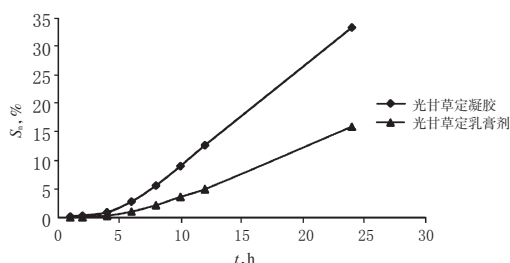


图3 光甘草定凝胶与乳膏剂的 $S_n$ -时间曲线 ( $n=6$ )  
Fig 3  $S_n$ -time curves of Glabridin gel and cream ( $n=6$ )

由表2可以看出,光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂的 $Q_n$ 、 $S_n$ 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中,在1、2、4、6、8、10、12、24 h时,光甘草定凝胶的 $S_n$ 分别是光甘草定乳膏剂的6、7、3.2、2.7、2.6、2.5、2.5、2.1倍。由此表明,2 h前光甘草定凝胶的 $S_n$ 比光甘草定乳膏剂更高,2 h后差距逐渐减小;24 h时光甘草定凝胶的 $Q_n$ 明显高于光甘草定乳膏剂。

2.4.3 动力学模型拟合方程 运用SPSS 17.0软件对表2中的数据结果进行一元线性回归模型、Power幂函数模型、Logistic模型、Quadratic二次模型、Compound复合模型和Cubic三次模型的拟合,拟合结果见表3(表中 $R^2$ 代表相关系数, $F$ 代表方差检验值, $P$ 代表显著性水平)。

由表3结果可知,光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂的最优透皮动力学模型为Cubic三次模型,凝胶和乳膏剂的透皮动力学方程分别为 $S_n = -1.8t^3 + 3.2t^2 - 0.4t + 0.6$ 、 $S_n = -1.1t^3 + 2.3t^2 - 0.3t + 0.15$ 。通过对上述两动力学方程作一阶求导并相减得到的结果可知,光甘草定凝胶的 $S_n$ 高于乳膏剂。

2.4.4 猪皮中药物滞留量测定 体外透皮试验结束后随即取下试验猪皮,分别将猪皮表面的光甘草定凝胶及其乳膏剂冲洗干净,剪下有效透皮部分(直径1.5 cm的圆形),然后将猪皮剪碎,放入小烧杯中,加入定量30%

表3 光甘草定凝胶与乳膏剂中光甘草定的透皮动力学模型拟合结果

Tab 3 Transdermal kinetic model fitting of Glabridin gel and cream

数学模型	判定指标	凝胶	模型方程	乳膏	模型方程
一元线性回归模型	$R^2$	0.970 0	$S_n=1.484t-4.388$	0.948 0	$S_n=0.702t-2.405$
	$F$	191.774		109.930	
	$P$	0.000 0		0.000 0	
Power 幂函数模型	$R^2$	0.986 0	$S_n=0.094t^{0.93}$	0.982 0	$S_n=0.014t^{2.296}$
	$F$	420.930		324.567	
	$P$	0.000 0		0.000 0	
Logistic 模型	$R^2$	0.976 0	$S_n=34.23/(1+e^{-5.729-0.676t})$	0.972 0	$S_n=16.34/(1+e^{-35.889-0.62t})$
	$F$	244.019		210.764	
	$P$	0.000 0		0.000 0	
Quadratic 二次模型	$R^2$	0.994 0	$S_n=0.032t^2+0.693t-1.496$	0.998 0	$S_n=0.021t^2+0.167t-0.448$
	$F$	450.927		1 187.11	
	$P$	0.000 0		0.000 0	
Compound 复合模型	$R^2$	0.778 0	$S_n=0.36 \times 1.263^t$	0.7520	$S_n=0.075 \times 1.321^t$
	$F$	21.005		18.201	
	$P$	0.004 0		0.005 0	
Cubic 三次模型	$R^2$	1.000 0	$S_n=-1.8t^3+3.2t^2-0.4t+0.6$	1.000 0	$S_n=-1.1t^3+2.3t^2-0.3t+0.15$
	$F$	2 2191.8		8662.6	
	$P$	0.000 0		0.000 0	

的甲醇溶液,超声 30 min,取适量溶液用 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,吸取 20  $\mu\text{L}$  进样测定,计算猪皮中药物滞留量和滞留率。结果显示,猪皮(直径 1.5 cm 的圆形)中光甘草定凝胶的滞留量为  $(280.86 \pm 66.2) \mu\text{g}$ ,滞留率为  $(4.00 \pm 0.9)\%$  ( $n=3$ );光甘草定乳膏剂的滞留量为  $(207.11 \pm 47.5) \mu\text{g}$ ,滞留率为  $(3.13 \pm 0.7)\%$  ( $n=3$ )。

### 3 讨论

光甘草定为中等极性的异黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化及抗过敏等多种功效<sup>[1]</sup>,可用于研发抗炎、抗过敏凝胶、乳膏类医护产品。本实验意在通过光甘草定凝胶和乳膏剂的体外释放及透皮试验为后续的产品研发尤其在产品加药量及患者用药选择等方面提供参考依据。实验中凝胶剂的  $S_n$  比乳膏剂高,可能是因为乳膏剂中含有油相成分,黏度大,而凝胶中只有水相,黏度较乳膏剂小,药物更容易释放;2 h 后的凝胶  $S_n$  与乳膏剂的差距逐渐减小,可能是因为猪皮中含药量过高以至于产生极化浓度现象使得  $S_n$  有所下降,而乳膏剂中由于其释药速度趋于平缓,在乳膏、猪皮与接收池三者间能形成一个良好的动态渗透平衡,药物的  $S_n$  能缓慢增大至最大值,并保持最大值。另外,凝胶之所以能在透皮开始之初  $S_n$  就高,可能因为凝胶剂中主要为水相成分,能起到一定的水合作用,促进了透皮吸收。

本研究结果表明,光甘草定凝胶和光甘草定乳膏剂

的体外释药及透皮特性存在显著差异,二者的透皮动力学模型符合 Cubic 三次模型,光甘草定凝胶的  $F_n$ 、 $Q_n$ 、 $S_n$  都明显高于乳膏剂。笔者认为,对于过敏急性症状宜选用光甘草定凝胶,而光甘草定乳膏剂释药较为缓慢持久,则更适用于慢性炎症患者。

### 参考文献

- [1] 赵焱,张利鹏.光甘草定生物学活性研究进展[J].国际中医中药杂志,2015,37(9):860-864.
- [2] CHANDRASEKARAN CV, DEEPAK HB, THIYAGARAJAN P, et al. Dual inhibitory effect of Glycyrrhiza glabra (GutGard™) on COX and LOX products[J]. *Phyto-medicine*, 2011, 18(4):278-284.
- [3] THIYAGARAJAN P, CHANDRASEKARAN CV, DEEPAK HB, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators by an extract of Glycyrrhiza glabra, and its phytoconstituents[J]. *Inflammopharmacology*, 2011, 19(4):235-241.
- [4] PARK SH, KANG JS, YOON YD, et al. Glabridin inhibits lipopolysaccharide-induced activation of a microglial cell line, BV-2, by blocking NF-kappaB and AP-1[J]. *Phytotherapy Research*, 2010, 24(S1):S29-S34.
- [5] 叶柳青,王艳,韩宛盈,等.光甘草定羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的制备及其对透皮吸收的影响研究[J].天津中医药,2015,32(10):622-625.
- [6] HAYASHI H, HATTORI S, INOUE K, et al. Field survey of glycyrrhiza plants in Central Asia (3). Chemical characterization of G. glabra collected in Uzbekistan[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 2003, 51(11):1338-1340.
- [7] YOKOTA T, NISHIO H, KUBOTA Y, et al. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation[J]. *Pigment Cell Research*, 1998, 11(6):355-361.
- [8] 朱力阳,马建,涂禾.丁桂凝胶膏剂与丁桂活络膏体外释放及透皮特性比较研究[J].中草药,2015,46(15):2223-2227.
- [9] 黄庆德,姚娜,胡建萍,等.灯盏花素微乳凝胶剂的体外释放度考察[J].中国现代应用药学,2014,31(10):1212-1215.
- [10] 赵维娟,边佳明,张梅,等.加兰他敏乳膏体外透皮吸收实验研究[J].中国药房,2005,16(4):265-266.

(收稿日期:2018-05-07 修回日期:2018-07-17)

(编辑:邹丽娟)