

不同透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏体外透皮吸收的影响[△]

梁玉婷^{1*}, 刘小赞¹, 潘敬灵¹, 吴小诗¹, 黄晓彤¹, 唐春萍¹, 沈志滨^{1,2#}(1.广东药科大学中药学院, 广州 510006; 2.广东省化妆品工程技术研究中心, 广州 510006)

中图分类号 R944.2¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0590-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.17

摘要 目的:研究不同透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏体外透皮吸收的影响。方法:分别制备含1%氮酮、2%氮酮、3%氮酮、4%氮酮、1%薄荷醇、1%丙二醇、1%油酸、1%氮酮+1%薄荷醇、1%氮酮+1%丙二醇、1%氮酮+1%油酸、1%薄荷醇+1%丙二醇等11种不同透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏。采用改良Franz扩散池,以离体雄性大鼠腹部皮肤为透皮屏障,通过超高效液相色谱法测定接受液中黄绵马酸BB含量,并计算24 h内的单位面积累积透过量(Q_{24h})和经皮渗透速率(J_{ss});同时与无透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏进行比较,计算增渗比(ER)。结果:含上述11种透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏的 Q_{24h} 分别为(82.96 ± 7.15)、(80.17 ± 0.66)、(78.22 ± 1.87)、(73.53 ± 1.24)、(35.65 ± 2.23)、(34.02 ± 1.73)、(42.68 ± 2.66)、(33.94 ± 1.37)、(34.16 ± 1.54)、(46.78 ± 1.21)、(43.66 ± 1.69) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, J_{ss} 分别为(5.26 ± 0.10)、(4.69 ± 0.12)、(4.45 ± 0.45)、(4.00 ± 0.06)、(3.74 ± 0.33)、(3.23 ± 0.18)、(3.73 ± 0.53)、(3.14 ± 0.47)、(3.54 ± 0.11)、(3.98 ± 0.34)、(4.34 ± 0.14) $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, ER分别为2.055、1.831、1.738、1.564、1.462、1.263、1.456、1.227、1.385、1.557、1.698。结论:以上透皮吸收促进剂均可增强黄绵马酸BB乳膏的透皮吸收作用,其中以1%氮酮的作用最强。

关键词 黄绵马酸BB乳膏;透皮吸收促进剂;经皮渗透;体外

Effects of Different Penetration Enhancers on *in vitro* Transdermal Permeation of Flavaspidic Acid BB Cream

LIANG Yuting¹, LIU Xiaoyun¹, PAN Jingling¹, WU Xiaoshi¹, HUANG Xiaotong¹, TANG Chunping¹, SHEN Zhibin^{1,2}(1.School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2.Guangdong Provincial Cosmetics Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of different penetration enhancers on *in vitro* transdermal permeation of Flavaspidic acid BB cream. METHODS: Flavaspidic acid BB cream was prepared, containing 11 kinds of different penetration

- 版.北京:中国医药科技出版社,2015:1291-1293.
- [3] 美国药典委员会.美国药典[S]. 41版.巴尔的摩:联合图书出版社,2018:4067-4068.
- [4] 国家食品药品监督管理局.JX20010267 进口药品注册标准[S]. 2001-02.
- [5] 张启明,谢沐风,宁保明,等.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946-955.
- [6] 仇文升,李安良.药物化学[M].北京:高等教育出版社,2002:290.
- [7] 日本厚生省.仿制药生物等效性试验指导原则:2012版[S]. 2012-02-29.
- [8] 日本药局方编辑委员会.日本药典[S].第17改正版.东京:日本厚生省,2017:1317-1318.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:121-124.
- [10] 郭晓梅,赵青威,马葵芬,等.环孢素软胶囊原药与仿制药体外一致性评价[J].中国现代应用药学,2016,33(6):759-762.
- [11] 朱培曦,魏炜,陆静娴,等.去痛片溶出度测定方法的研究[J].中国现代应用药学,2017,34(2):272-275.
- [12] 国家食品药品监督管理局.普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S]. 2015-02-05.
- [13] 孙婷,姜建国,郭永辉,等.不同厂家比沙可啶肠溶片仿制剂与参比制剂溶出曲线的相似性评价[J].中国药房,2017,28(9):1268-1271.
- [14] 孙婷,姜建国,刘云,等.双溶出-HPLC系统在盐酸特拉唑嗪片一致性评价中的应用[J].沈阳药科大学学报,2017,34(11):987-993.
- [15] 汪磊,陈玉文,郝桂明.国家评价性抽验结果论硝酸甘油片的质量[J].沈阳药科大学学报,2016,33(3):249-252.
- (收稿日期:2019-07-05 修回日期:2019-10-12)
(编辑:邹丽娟)
- △ 基金项目:国家重点研发计划-“中医药现代化”重点专项项目(No.2018YFC1707100);广东省应用型科技研发专项资金项目(No.2015B020234009)
- * 硕士研究生。研究方向:中药药效物质基础及作用机制。
E-mail:lyting1906@126.com
- # 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药药效物质基础及新药研发。电话:020-39352174。E-mail:szb8113@126.com

enhancers as 1% azone, 2% azone, 3% azone, 4% azone, 1% menthol, 1% propylene glycol, 1% oleic acid, 1% azone+1% menthol, 1% azone+1% propanediol, 1% azone+1% oleic acid or 1% menthol+1% propanediol. Modified Franz diffusion cell was adopted using abdominal skin of isolated male rat as transdermal barrier. The content of flavaspidic acid BB was determined by UPLC. The accumulative transdermal amount (Q_{24h}) and percutaneous permeability (J_{ss}) within 24 h were calculated; and compared with Flavaspidic acid BB cream without transdermal enhancer, the enhancement ratio (ER) was calculated. RESULTS: Q_{24h} of Flavaspidic acid BB cream with above 11 kinds of transdermal enhancers were (82.96 ± 7.15) , (80.17 ± 0.66) , (78.22 ± 1.87) , (73.53 ± 1.24) , (35.65 ± 2.23) , (34.02 ± 1.73) , (42.68 ± 2.66) , (33.94 ± 1.37) , (34.16 ± 1.54) , (46.78 ± 1.21) , (43.66 ± 1.69) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectively. J_{ss} value were (5.26 ± 0.10) , (4.69 ± 0.12) , (4.45 ± 0.45) , (4.00 ± 0.06) , (3.74 ± 0.33) , (3.23 ± 0.18) , (3.73 ± 0.53) , (3.14 ± 0.47) , (3.54 ± 0.11) , (3.98 ± 0.34) , (4.34 ± 0.14) $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, respectively. ER were 2.055, 1.831, 1.738, 1.564, 1.462, 1.263, 1.456, 1.227, 1.385, 1.557, 1.698, respectively. CONCLUSIONS: All of the above transdermal absorption enhancers can enhance the percutaneous absorption of Flavaspidic acid BB cream, among which, 1% azone is the best.

KEYWORDS Flavaspidic acid BB cream; Transdermal absorption enhancer; Transdermal permeability; *in vitro*

香鳞毛蕨 [*Dryopteris fragrans* (L.) Schott] 为鳞毛蕨科鳞毛蕨属植物, 民间广泛用于治疗多种皮肤病, 如牛皮癣、头癣及脚癣等, 其主要的生物活性成分为间苯三酚类成分^[1], 具有抗菌、止痒、抗氧化等多种药理作用^[2-4]。其中, 黄绵马酸 BB 是香鳞毛蕨中含量最高的间苯三酚类成分^[5]。本课题组前期研究表明, 黄绵马酸 BB 具有良好的抗真菌和抗革兰氏阳性菌作用, 但关于其体外透皮性能还没有系统研究。外用制剂具有不受肝首关效应和胃肠道破坏影响、可直达病灶的独特优点^[6], 但皮肤是其有效成分吸收起效的主要屏障, 在外用制剂中加入透皮吸收促进剂有利于药物通过皮肤屏障到达靶组织^[7]。因此, 选择理想的透皮吸收促进剂是外用制剂研究的主要内容之一。

透皮吸收促进剂是一种能可逆地改变皮肤角质层屏障功能又不损伤任何活性细胞的物质, 可用于增强药物透皮能力, 提高药物透皮量^[8]。为了乳膏中的有效成分能更好地进入皮肤, 从而更好地发挥疗效, 处方中应该加入合适且适量的透皮吸收促进剂。目前, 透皮吸收促进剂主要分为天然透皮吸收促进剂与合成透皮吸收促进剂。天然透皮吸收促进剂主要有薄荷类、挥发油类, 合成透皮吸收促进剂常用的有醇类、亚砷类、脂肪酸类、脂肪酸酯类、酮类、有机盐类等^[9], 其中以氮酮、薄荷醇、油酸、丙二醇及其联用较为常见^[10]。本研究拟通过考察黄绵马酸 BB 乳膏体外透皮吸收行为, 比较 11 种常见的透皮吸收促进剂 (1% 氮酮、2% 氮酮、3% 氮酮、4% 氮酮、1% 薄荷醇、1% 丙二醇、1% 油酸、1% 氮酮+1% 薄荷醇、1% 氮酮+1% 丙二醇、1% 氮酮+1% 油酸、1% 薄荷醇+1% 丙二醇) 对其体外透皮吸收的影响, 为筛选黄绵马酸 BB 乳膏优良的透皮吸收促进剂提供参考。

1 材料

1.1 仪器

BT125D 型十万分之一电子天平 (德国 Sartorius 公司); AU120 型万分之一电子天平 (日本岛津公司); SB-1200 型水浴锅 (上海爱朗仪器有限公司); KQ-500E

型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); TK-20B 型透皮扩散试验仪 (上海锴凯科技贸易有限公司); ACQUITY H-Class 型超高效液相色谱 (UPLC) 仪 (美国 Waters 公司)。

1.2 药品与试剂

黄绵马酸 BB 原料药 (批号: GC-CZ-180906, 纯度: $\geq 98\%$)、黄绵马酸 BB 对照品 (批号: 20180903, 纯度: $\geq 98.5\%$) 均来源于武汉长成化成科技发展有限公司; 白凡士林 (批号: 2017120136, 医用级)、液体石蜡 (批号: 2016112031, 分析纯)、丙二醇 (批号: 2018051014, 分析纯)、无水乙醇 (批号: 2019041038, 分析纯) 均购自天津市致远化学试剂有限公司; 十八醇 (批号: 20170220, 分析纯)、乙二胺四乙酸二钠 (批号: 20141104, 分析纯) 均购自天津市大茂化学试剂厂; 对羟基苯甲酸甲酯 (天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号: 20180109, 分析纯); 维生素 E (浙江医药股份有限公司, 批号: 20170419, 药用级); 单硬脂酸甘油酯 (批号: M180820614, 分析纯)、对羟基苯甲酸丙酯 (批号: C10106360, 分析纯)、2,6-二叔丁基对甲酚 (批号: C10377371, 分析纯)、月桂氮酮 (批号: C10158832, 纯度: 97%)、薄荷醇 (批号: C10097271, 纯度: 99%)、油酸 (批号: C10375483, 药用级) 均购自上海麦克林生化科技有限公司; 脂肪醇聚氧乙烯醚 O-9 (江苏省海安石油化工厂, 批号: 20171013, 分析纯); 甘油 (济南杰辉商贸有限公司, 批号: 20180617, 医用级); 甲醇 (德国 Merck 公司, 批号: 10972907839, 色谱纯); 三氟乙酸 [阿拉丁试剂 (上海) 有限公司, 批号: J1626023, 分析纯]; 水为市售纯净水。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠, 雄性, 体质量 180~220 g, 购于广东省实验动物中心, 生产许可证号为 SCXK (粤) 2018-0002。

2 方法与结果

2.1 乳膏的制备

称取 6 g 凡士林、8 g 液体石蜡、5 g 十八醇、7 g 单硬脂酸甘油酯、4 g 脂肪醇聚氧乙烯醚 O-9、4 g 维生素 E、

0.3 g 对羟基苯甲酸甲酯、0.2 g 对羟基苯甲酸丙酯、0.5 g 2,6-二叔丁基对甲酚,加热至 80 °C 溶解,搅匀,降温至 65 °C,加入 1 g 黄绵马酸 BB 原料药搅拌,超声(功率:500 W,频率:40 kHz)使其完全溶解,再加入 1 g 透皮吸收促进剂搅拌均匀,作为油相,备用;称取 12 g 甘油、0.02 g 乙二胺四乙酸二钠、纯化水适量(乳膏总量 100 g),加热至 65 °C 溶解,作为水相。将油相缓缓倒入水相中,边加边搅拌至室温,即得。用不同的透皮吸收促进剂分别制成含有 1% 氮酮、2% 氮酮、3% 氮酮、4% 氮酮、1% 薄荷醇、1% 丙二醇、1% 油酸、1% 氮酮+1% 薄荷醇、1% 氮酮+1% 丙二醇、1% 氮酮+1% 油酸、1% 薄荷醇+1% 丙二醇的黄绵马酸 BB 乳膏。同法制备不含透皮吸收促进剂的黄绵马酸 BB 乳膏和不含黄绵马酸 BB 的阴性对照乳膏。

2.2 黄绵马酸 BB 含量测定方法的建立

采用 UPLC 法测定黄绵马酸 BB 的含量。

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取黄绵马酸 BB 对照品约 10 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解、定容,制成质量浓度为 1 mg/mL 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取黄绵马酸 BB 乳膏约 0.5 g,置于具塞锥形瓶中,加甲醇 50 mL,称质量,置于 65 °C 水浴中加热 2 min,振摇使溶解,取出后,40 °C 下超声(功率:500 W,频率:40 kHz)处理 10 min,放冷,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性对照溶液的制备 精密称取阴性对照乳膏约 0.5 g,置于具塞锥形瓶中,按“2.2.2”项下方法制备成阴性对照溶液。

2.2.4 色谱条件 色谱柱:Cosmosil Cosmocore C₁₈(150 mm×4.6 mm,2.6 μm);流动相:甲醇-0.1%三氟乙酸溶液(90:10,V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:30 °C;检测波长:296 nm;进样量:10 μL(供试品溶液或阴性对照溶液)、5 μL(对照品溶液)。对照品溶液、供试品溶液(含 1% 氮酮样品)和阴性对照溶液的 UPLC 图见图 1。

2.2.5 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下对照品溶液适量,稀释制成黄绵马酸 BB 质量浓度为 0.996 7、9.997、39.87、79.74、199.3 μg/mL 的系列对照品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以黄绵马酸 BB 峰面积为纵坐标(y)、质量浓度为横坐标(x)进行回归分析,得回归方程为 $y=2\ 650x-2\ 374$ ($R^2=0.999\ 9$)。结果表明,黄绵马酸 BB 质量浓度在 0.996 7~199.3 μg/mL 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.6 精密度试验 精密吸取“2.2.1”项下对照品溶液,按“2.2.4”项下色谱条件,连续进样 6 次,记录峰面积。结果黄绵马酸 BB 峰面积的 RSD 为 0.60% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

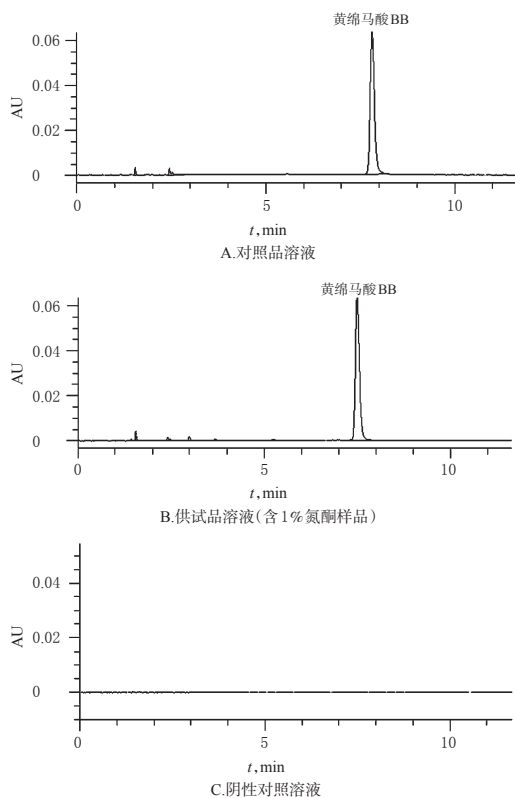


图 1 超高效液相色谱图

Fig 1 UPLC chromatograms

2.2.7 重复性试验 精密称取黄绵马酸 BB 乳膏(含 1% 氮酮样品)0.5 g,共 6 份,按“2.2.2”项下方法平行制备供试品溶液,再按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,计算峰面积,代入回归方程计算含量。结果,黄绵马酸 BB 乳膏中黄绵马酸 BB 的含量为 9.71 mg/g,RSD 为 1.14% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 取同一供试品(含 1% 氮酮样品)溶液,于制备后室温下放置 0、2、4、6、8、10、12 h 时,分别按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,黄绵马酸 BB 峰面积的 RSD 为 1.21% ($n=7$),表明供试品溶液在室温下放置 12 h 内稳定性良好。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取黄绵马酸 BB 乳膏(含 1% 氮酮样品)9 份,每份 0.25 g,分别加入高、中、低质量浓度的对照品溶液(加入量与所取样品中待测成分的质量比为 1.2:1、1:1、0.8:1),按“2.2.2”项下方法制备成供试品溶液,再按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算含量和加样回收率。结果,黄绵马酸 BB 的平均加样回收率为 96.96%,RSD 为 1.05% ($n=9$),表明该方法的准确度良好。

2.3 体外透皮试验

2.3.1 离体皮肤的制备 将大鼠颈椎脱臼处死,将腹部毛剃尽,剪下腹部皮肤,小心剥离皮下脂肪及黏膜组织,用生理盐水洗净,滤纸吸干,用锡箔纸包好,-20 °C 冰

箱保存,2周内使用。使用前检查皮肤的完整性。

2.3.2 扩散装置与接收介质的选择 参考文献方法^[11],采用Franz试验扩散装置(扩散面积:3.14 cm²,扩散池容积:6.5 mL)进行体外透皮吸收试验。扩散池由2个玻璃组件组成,鼠皮夹在中间形成上下室,上室是供给池,下室是接收池,放入(37±0.5)℃恒温水浴中。分别将含有不同透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏各1 g均匀涂布于皮肤表面,接收池加入含35%乙醇的生理盐水溶液(接收介质),排净气泡使真皮一侧与接收介质完全接触。分别于2、4、6、8、10、12、24 h时取出接收液1 mL,同时向接收池中补加等量等温的新鲜接收介质。取出的接收液经0.22 μm微孔滤膜滤过后,按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算含量,重复3次,取均值。再按照下列公式计算单位面积累积渗透量(Q)、渗透速率常数(J_{ss})和增渗比(ER): $Q=(V_{总}c_n+\sum c_{n-1}V_{取})/A$ 。式中,V_总为扩散池接收室体积,c_n为第n个取样点测得的接收液中药物浓度,C_{n-1}为第n-1个取样点测得的接收液中药物浓度,V_取为取样体积,A为渗透面积。以不同时间的Q对t作图,并对作图后直线部分的Q对t进行线性回归,所得斜率即为药物的经皮吸收速率[J_{ss},μg/(cm²·h)]。ER=J_{ss含透皮吸收促进剂}/J_{ss空白}。

2.3.3 单一透皮吸收促进剂的影响 按“2.1”项下方法制备含1%氮酮、2%氮酮、3%氮酮、4%氮酮、1%薄荷醇、1%丙二醇、1%油酸的黄绵马酸BB乳膏,再按“2.3.2”项下方法进行操作,以Q对t作图,考察黄绵马酸BB在单一透皮吸收促进剂作用下的经皮渗透效果。结果,加入1%氮酮的乳膏样品中黄绵马酸BB的Q和J_{ss}最大,表明黄绵马酸BB的J_{ss}不随氮酮浓度的升高而加快,且促渗效果比同等浓度的薄荷醇、丙二醇、油酸的促渗效果更好。含单一透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏的Q-t图见图2,单一透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果见表1。

2.3.4 联合透皮吸收促进剂的影响 按“2.1”项下方法制备含1%氮酮+1%薄荷醇、1%氮酮+1%丙二醇、1%氮酮+1%油酸、1%薄荷醇+1%丙二醇的黄绵马酸BB乳膏,再按“2.3.2”项下方法进行操作,以Q对t作图,考察黄绵马酸BB在联合透皮吸收促进剂作用下的经皮渗透效果。结果,1%薄荷醇+1%丙二醇对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果最好,但仍低于1%氮酮的促渗效果。含联合透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏的Q-t图见图3,联合透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果见表2。

3 讨论

本研究结果显示,不含透皮吸收促进剂的乳膏剂中黄绵马酸BB的24 h累积渗透方程为 $Q=2.558t+0.193$ 、

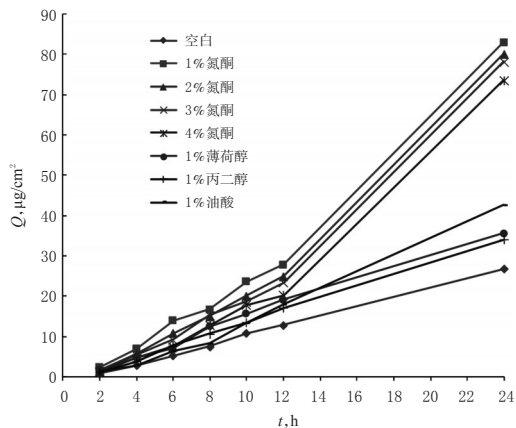


图2 含单一透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏的Q-t图

Fig 2 Q-t diagram of Flavaspidic acid BB cream with single transdermal absorption enhancer

表1 单一透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果(n=3)

Tab 1 Effects of single transdermal absorption enhancers on percutaneous absorption of Flavaspidic acid BB cream (n=3)

透皮吸收促进剂	Q-t方程	R ²	J _{ss} ($\bar{x} \pm s$), μg/(cm ² ·h)	Q _{24h} ($\bar{x} \pm s$), μg/cm ²	ER
空白	$Q=2.558t+0.193$	0.996 2	2.56±0.06	26.77±2.63	1.000
1%氮酮	$Q=5.257t-3.036$	0.986 8	5.26±0.10	82.96±7.15	2.055
2%氮酮	$Q=4.685t-3.378$	0.999 1	4.69±0.12	80.17±0.66	1.831
3%氮酮	$Q=4.446t-3.318$	0.996 2	4.45±0.45	78.22±1.87	1.738
4%氮酮	$Q=4.000t-3.321$	0.989 7	4.00±0.06	73.53±1.24	1.564
1%薄荷醇	$Q=3.740t+0.585$	0.988 2	3.74±0.33	35.65±2.23	1.462
1%丙二醇	$Q=3.231t+0.888$	0.996 5	3.23±0.18	34.02±1.73	1.263
1%油酸	$Q=3.725t-1.411$	0.977 9	3.73±0.53	42.68±2.66	1.456

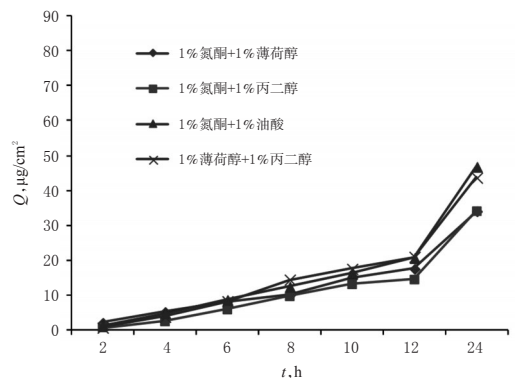


图3 含联合透皮吸收促进剂的黄绵马酸BB乳膏的Q-t图(n=3)

Fig 3 Q-t diagram of Flavaspidic acid BB cream with combined transdermal absorption enhancer (n=3)

24 h J_{ss}为(2.56±0.06) μg/(cm²·h);加入透皮吸收促进剂后,J_{ss}均升高。这表明乳膏中黄绵马酸BB可透皮吸收,为其外用提供了理论依据。而且,含不同透皮吸收促进剂的乳膏样品中黄绵马酸BB的24 h J_{ss}均明显升

表2 联合透皮吸收促进剂对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果($n=3$)

Tab 2 Effects of combined transdermal absorption enhancer on percutaneous absorption of Flavaspidic acid BB cream ($n=3$)

透皮吸收促进剂	Q -t方程	R^2	$J_s(\bar{x} \pm s), \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	$Q_{24}(\bar{x} \pm s), \mu\text{g}/\text{cm}^2$	ER
空白	$Q=2.558t+0.193$	0.996 2	2.56 ± 0.06	26.77 ± 2.63	1.000
1%氮酮+1%薄荷醇	$Q=3.139t+1.807$	0.981 5	3.14 ± 0.47	33.94 ± 1.37	1.227
1%氮酮+1%丙二醇	$Q=3.542t-0.997$	0.999 4	3.54 ± 0.11	34.16 ± 1.54	1.385
1%氮酮+1%油酸	$Q=3.982t+0.636$	0.999 7	3.98 ± 0.34	46.78 ± 1.21	1.557
1%薄荷醇+1%丙二醇	$Q=4.344t+0.008$	0.984 3	4.34 ± 0.14	43.66 ± 1.69	1.698

高,进一步提示氮酮、薄荷醇、丙二醇及油酸均能促进黄绵马酸BB透皮吸收,可能与其能使角质细胞疏松、增大细胞间隙、增大毛孔孔径及类脂流动性,进而改变小鼠皮肤超微结构等相关^[12]。

常用的透皮吸收促进剂有氮酮、薄荷醇、丙二醇、油酸及其组合物等,且这些透皮吸收促进剂的常用质量分数大都在1%~5%^[13]。笔者通过查阅相关文献^[14-15],比较了1%~4%氮酮、1%薄荷醇、1%丙二醇、1%油酸单用对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果,以及同等用量下两两联用对黄绵马酸BB乳膏的促渗效果。本试验结果表明,随着氮酮浓度增加,其促透效果反而降低。推测原因可能是氮酮浓度增大,乳膏黏稠度增加,不利于黄绵马酸BB的释放及溶出,进而阻碍了其透皮吸收;且黄绵马酸BB属间苯三酚类衍生物,含有多个酚羟基,能和氮酮上的羰基形成氢键,不利于从膏剂中释放出来^[9]。在同等用量的条件下,氮酮的促渗作用明显高于薄荷醇、丙二醇和油酸,氮酮与薄荷醇、丙二醇、油酸等联用的促透效果也较其单用时降低。其原因可能是氮酮与薄荷醇有较强的亲和力,降低了黄绵马酸BB向角质层的分配比例,从而影响了渗透效果;丙二醇具有较大黏度,氮酮与丙二醇联用后黏度增加,抑制了皮肤的水合作用,使药物经皮渗透性降低^[16]。

参考文献

[1] 朱冲冲,彭冰,曾祖平,等.香鳞毛蕨的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药房,2017,28(10):1418-1423.
 [2] LEE HB, KIM JC, LEE SM. Antibacterial activity of two phloroglucinols, flavaspidic acids AB and PB, from *Dryopteris crassirhizoma*[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32

(5):655-659.
 [3] 杜文钊,宋国强,刘海燕,等.香鳞毛蕨中间苯三酚类化合物的研究[J].广东药学院学报,2016,32(1):22-24.
 [4] 李晓娟.香鳞毛蕨精油和间苯三酚类成分提取分离及其抑菌活性研究[D].哈尔滨:东北林业大学,2012.
 [5] 洪菲惠,杜文钊,梁玉婷,等.一测多评法测定香鳞毛蕨有效部位中10种间苯三酚类成分[J].中草药,2019,50(8):1979-1984.
 [6] 李璐,周建明,杨一帆,等.复方南星止痛膏活性成分在不同接收介质中的透皮扩散行为比较[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(3):1-7.
 [7] 杨春光,张令君,李湘玲,等.不同透皮促进剂对马钱子碱体外透皮吸收的影响[J].中南药学,2014,12(9):882-884.
 [8] 单玲玲,靳光乾,王平,等.促透剂在中药透皮给药中的应用及研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(4):823-825.
 [9] 庞晓晨,成睿珍,赵静,等.中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J].中国新药杂志,2019,28(3):286-291.
 [10] 刘海燕,黄志军,梁颖,等.常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪经皮渗透性能的影响[J].中国药房,2016,27(1):41-43.
 [11] 涂碎萍,侯雅琴,边原,等.6种甘草酸盐乳膏中甘草酸的体外经皮渗透特性比较[J].中国药房,2018,29(9):1205-1208.
 [12] 银杉杉,汪艳秋,周国良,等.不同促渗剂对三威跌打风湿贴中柚皮苷体外透皮吸收的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(7):15-18.
 [13] 黄秋洁,叶勇,魏涌标,等.战骨提取物中柚皮素透皮吸收促进剂的筛选[J].中草药,2017,48(16):3366-3369.
 [14] 夏林虹,邱纪达.月桂氮卓酮和薄荷醇对复方积雪草苷凝胶体外透皮吸收的影响[C]//共铸医药学术新文明:2012年广东省药师周大会论文集,2012:256-260.
 [15] 何群,黄海兵,郭建生,等.颈瘤康贴膏剂体外释放、透皮试验研究[J].中成药,2008,30(2):197-201.
 [16] 杨柳,王爱武,苗杰,等.6种透皮吸收促进剂对盐酸普萘洛尔乳膏透皮吸收性能的影响[J].中国药房,2013,24(29):2721-2723.

(收稿日期:2019-10-25 修回日期:2020-01-15)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅