氮酮对葛缕酮透皮速率的影响

富志军 张 弘 丁锦希[1]

(中国药科大学中药制剂学教研室，南京 210038)

摘 要 利用离体大鼠皮肤为渗透屏障，研究了祛寒理气涂膜剂中葛缕酮在促吸剂氮酮作用下的透皮效果。用气相色谱法测定葛缕酮。氮酮的促吸作用在一定浓度范围内随着浓度增加而增加，2%的氮酮促吸效果最佳，稳态流量为 1701.0 μg·cm^{-2}。

关键词 葛缕酮；透皮速率；氮酮；祛寒理气涂膜剂

葛缕子油(caraway oil)具有驱风祛寒、芳香健胃、温中理气的作用，用于治胃痛、胃寒呕逆、腹胀[1,2]，临床使用其芳香水口服[3]。但由于胃寒呕逆，加上其味怪异，尤其是儿童服用困难。所以我们将其制成涂膜剂，根据中医的内病外治理论，穴位经皮给药，适用于不能口服者及儿童。葛缕子油的主要成分为葛缕酮(carvone，约占 53%～63%)、柠檬烯(limonene，35%)及β-蒎烯(β-pinene)等萜烯类化合物[4]，这类化合物大部分本身具有促吸作用[5]，但作为药物经皮给药未见报道。我们利用离体大鼠皮肤为渗透屏障，研究其在促吸剂氮酮作用下的透皮效果，并对其经皮渗透速率进行了测定。由于葛缕子油中葛缕酮为其主要活性成分且含量最高，我们参照英国药典 1993 年版的有关规定[6]，以葛缕酮为其透皮吸收的检测指标。

1 实验部分

1.1 药品和仪器

葛缕子油(自提)；聚乙烯醇(PVA)、氮酮(均为药用)；葛缕酮(上海香精香料研究所)；联苯(色谱纯)。Franz 渗透扩散装置(日本)；GC-14A 岛津气相色谱仪(日本)等。

祛寒理气涂膜剂的制备：取葛缕子油用 95%乙醇溶解；PVA 加水适量浸泡使其溶胀，不断搅拌下加入上葛缕子油、氮酮即得。

1.2 标准曲线的绘制

按文献[7]配制葛缕酮标准液，在气相色谱仪上测定，色谱条件见文献[7]。以葛缕酮与联苯(内标)的浓度比(C_i/C_p)为纵坐标，其峰面积比(A_i/A_p)为横坐标，绘制标准曲线，其回归方程为 $Y=1.33X-1.77\times10^{-3}$($r=0.9999$)，线性范围 50～250 μg/ml。

1.3 葛缕酮的体外分析方法及回收率试验

精密吸取检测液 10 ml，按文献[7]用氯仿萃取，GC 测定葛缕酮含量。回收率试验见文献[7]。

1.4 渗透扩散装置及实验方法

1.4.1 条件 有效渗透面积 1.98 cm^2，搅拌子长度 1.52 cm，搅拌速度 150 r/min；接受液：生理盐水，体积 16 ml；37℃恒温。

1.4.2 动物皮肤 将大鼠处死，去毛分离皮下脂肪，肉眼检查无损伤，置生理盐水中冷藏待用。

1.4.3 体外实验方法 将动物皮肤固定于扩散装置的扩散室和接受室之间，扩散室里精密加入该涂膜剂 0.5 ml，待其中的溶剂挥散，在接受室中注入生理盐水 16 ml，液面恰与皮肤内层接触，排出气泡，开动搅拌器并恒温、恒速，在设定时间取样 10 ml，同时补加同体积的新鲜生理盐水，每份样液按“1.4”项下

收稿日期 1994-09-27 [1]本校 1994 届毕业生

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

测定葛缕酮含量。

2 数据处理及实验结果

2.1 数据处理

体外释放试验药物透皮累积透皮量校正公式如下：

$$Q_n=\frac{V}{A}C_n+\frac{V_0}{A}\sum_{s=1}^{s=n-1}C_s$$

式中 Q_n：t 时间累积透皮量；C_n：t 时浓度测量值；V：接受液总体积；V_0：每次取样体积；C_s：t 时间以前浓度的测量值；A：渗透面积。

2.2 体外透皮实验结果

不含促吸剂及不同浓度的氮酮对葛缕酮累积透皮量的作用表明，累积透皮量 Q(μg/h)与渗透时间 t 呈线性关系($1\ h\leqslant t\leqslant 6\ h$)(表1)，其关系符合零级动力学过程，该直线的斜率即为稳定状态流量(单位时间通过单位面积皮肤的药物量)J，由此可看出2%的氮酮对葛缕酮的促吸作用最强。

Tab 1. *In vitro* the permeability of carvone through excised rat skin in different concentration of Azone

Azone, %(W/V)	Linearity	r	J, μg/h·cm⁻²
0	$Q=780.6t-881.6$	0.997	780.6
1	$Q=1477.2t-19.4$	0.993	1477.2
2	$Q=1701.0t-1329.3$	0.999	1701.0
4	$Q=1030.3t-164.8$	0.985	1030.3

3 讨　论

1)葛缕酮本身多少都有促吸作用，但葛缕酮的透皮作用在氮酮的作用下仍可增加，其涂膜剂的药效学试验亦证明氮酮可增强其药效。

2)药物的透皮作用在适宜范围内随促吸剂氮酮的增加而增加，达到一定值后则不再增加，本实验氮酮最佳量为2%，与文献报道一致[8]。

3)实验中，接受液随着时间延长，变混浊或呈现乳光，这是离体动物皮肤与接受液长时间接触使蛋白质等发生脱落、溶解[9]，该现象随着氮酮的促吸作用增强，药物的渗透量增加而增强，这与氮酮的促吸作用有何关系还有待进一步的研究。

参考文献

1 西藏、青海、四川等卫生局．藏药标准：第一二分册合编本．西宁：青海人民出版社，1978. 107～108

2 江苏新医学院．中药大辞典：下册．上海人民出版社，1977. 2673

3 *The Extra Pharmacopeia*: 28*th ed*. London: The Pharmaceutical Press, 1982. 67

4 富志军，段金敖．我国藏茴香资源及其挥发油的研究．中国植物学会六十周年年会学术报告及论文摘要汇编．北京：中国科技出版社，1993. 456～457

5 Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm Res*, 1991, 8: 17

6 *British Pharmacopeia*: *Volume I*, 1993. 108

7 富志军，邹巧根，石桂芳．气相色谱法测定排气涂膜剂中葛缕酮的含量．中国药科大学学报，1995, 26(2): 100

8 罗明生，高天惠主编．药剂辅料大全．成都：四川科学技术出版社，1993. 285

9 平其能，孙国庆，李　江等．普萘洛尔经皮吸收膜剂的研制．中国药科大学学报，1990, 21(2): 81

Effect of Azone on the Permeability of Carvone Through Excised Rat Skin *In Vitro*

Fu Zhijun, Zhang Hong, Ding Jinxi

Department of Traditional Medicine Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038

Abstract The effect of penetration enhancers on the permeability of carvone from Quhanliqi smeared film through excised rat skin *in vitro* was examined using the Franz diffusion cell and the normal saline as receptor medium. The results showed that the penetration rate of carvone from the smeared film containing enhancer Azone increased with the concentration of Azone increasing accordingly in the appropriate concentration range of Azone. The 2% (W/V) Azone had the best penetration effect on the carvone from smeared film through rat skin.

Key words Carvone; Percutaneous rate; Azone; Quhanliqi smeared film

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net