

白芷香豆素黏胶分散型贴剂的制备及体外经皮渗透研究

刘晓昱, 赖瑛(杭州市中医院临床药学室, 杭州 310007)

摘要: 目的 制备白芷香豆素黏胶分散型贴剂, 考察其离体皮肤渗透性和物理性状, 筛选贴剂处方, 提高白芷香豆素的透皮吸收速率。方法 将白芷香豆素分散于尤特奇压敏胶中, 采用流涎工艺制备黏胶分散型贴剂。用 Franz 扩散池进行乳猪离体皮肤渗透实验, 用 HPLC 测定欧前胡素的含量, 考察了白芷香豆素含量、促渗剂的种类和用量、压敏胶的种类和用量、工艺参数对药物稳态透皮速率和贴剂的物理性状的影响。结果 优选出最佳处方为: 药物含量 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, Eudragit E100 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 油酸 $0.6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$; 固化时间为 40 min, 稳态透皮速率达到 $0.82 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结论 制得的黏胶分散性白芷香豆素贴剂有较高的经皮渗透速率和较好的物理性状, 优选出的处方及工艺稳定、可行。

关键词: 白芷香豆素; 经皮渗透; 黏胶分散型; 贴剂

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)03-0330-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.006

引用本文: 刘晓昱, 赖瑛. 白芷香豆素黏胶分散性贴剂的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 330-334.

Preparation of Drug-in Adhesive Patch of *Angelica Dahurica* Coumarins and Study Its *in Vitro* Permeability Through Excised Anthony Pig Skin

LIU Xiaoyu, LAI Ying(Clinical Pharmacy, Hangzhou Traditional Medical Hospital, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the patch of *Angelica dahurica* coumarins and investigate its transdermal absorption characteristics *in vitro*. The formula was chosen to improve the drug's permeation rate. **METHODS** *Angelica dahurica* coumarins was dispersed in pressure sensitive adhesive(PSA). A monolithic drug-in-adhesive transdermal patch was developed using sialorrhea technology. The experiment of percutaneous penetration of anthonny pig skin *in vitro* was operated by Franz diffusion cells. HPLC was used to determine drug's content and permeation rate. The influence of some factors on the transdermal flux were investigated, such as the kind and the content of penetration enhancer, the kind and the content of PSA, technological parameter of the content of angelica dahurica coumarins. **RESULTS** The best formulation were *Angelica dahurica* coumarins $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, Eudragit E100 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, oleic acid $0.6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ and curing time 40 min. The permeation rate reached $0.82 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. **CONCLUSION** The drug-in adhesive patch of *Angelica dahurica* coumarins have high transdermal rate and good physico-characteristic. The optimized formula and technology is stable and feasible.

KEY WORDS: *Angelica dahurica* coumarins; transdermal permeation; drug-in adhesive; patch

白芷为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.或杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根, 其性温, 气芳香, 味辛、微苦, 具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓的作用, 被临床广泛应用于感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞、鼻渊、牙痛、白带异常和疮疡肿痛等症, 并有较好的疗效^[1-2], 其主要成分为香豆素类、挥发油^[3-6]。在前期的工作中, 笔者已经把白芷中的香豆素进行了提取纯化^[7], 以欧前胡素为指标成分, 得到纯度约 95% 的白芷香豆素。

白芷香豆素类具有抗炎、镇痛的作用^[8-9], 脂溶性大, 分子量小, 非常适用于透皮给药。国内

关于白芷香豆素类的体外经皮吸收也有报道^[10], 但都局限于提取物, 没有成型制剂的报道, 而国外还没有此类报道。本研究将白芷香豆素制成压敏胶黏胶分散型贴剂, 考察了白芷香豆素含量、促渗剂的种类和用量、压敏胶的种类和用量、工艺参数对药物稳态透皮速率和贴剂的物理性状的影响, 筛选出最佳处方, 以期为白芷香豆素黏胶分散型贴剂的开发应用提供试验基础。

1 材料与仪器

1200 高效液相色谱仪(Agilent 公司); AB104N 电子分析天平(梅特勒-托利多国际贸易上海有限公司); TK-12D Franz 透皮扩散池(上海锆凯科技贸易有限公司); 欧前胡素对照品(中国药品生物制品

基金项目: 杭州市社会发展自主申报项目(医疗卫生领域)(20180533B54)

作者简介: 刘晓昱, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)85827864 E-mail: liuxiaoyuhz@163.com

检定所,批号:110827-201109;质量分数:99.6%); Eudragit E100(批号:E120901205)、Eudragit RS100(批号:B120308514)购自德国 Rohm 公司; 甲醇(Merk, 色谱纯,批号:20150131);白芷香豆素(本院实验室自制,批号:141029;纯度:95%);肉豆蔻酸异丙酯(批号:130702)、癸二酸二丁酯(批号:131010)购自国药集团化学试剂有限公司;油酸(批号:120309)、异丙醇(批号:140311)购自杭州双林化工试剂厂;月桂氮卓酮(天门科捷制药有限公司,批号:120810);丁二酸(中国五联化工厂,批号:120307);吐温 80(温州清明化工有限公司,批号:131121)。

乳猪(杭州文兴养殖场,10 d 龄)。

2 方法与结果

2.1 白芷香豆素分析方法的建立

2.1.1 色谱条件^[11-12] Agilent XDB-C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇:水=60:40;检测波长:300 nm;柱温:25 °C;流速:1 mL·min⁻¹;进样量 20 μL。按峰面积以外标法定量。皮肤组织的浸出液在 7 min 内已被洗脱出柱,不干扰药物的测定,药物洗脱峰型良好。见图 1。

2.1.2 标准曲线 精密称取欧前胡素对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含欧前胡素 40.4 μg 的对照品溶液。分别精密量取此对照品溶液 0.10, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0, 3.0 mL 于 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,按“2.1.1”项下色谱条件进行 HPLC 检测,设进样浓度值为 X , 峰面积值为 Y , 得回归方程: $Y=0.020 4X-0.001 6$, $r=0.999 9$, 结果表明:欧前胡素在 0.404~12.12 μg·mL⁻¹ 内呈良好线性关系。色谱图见图 1。

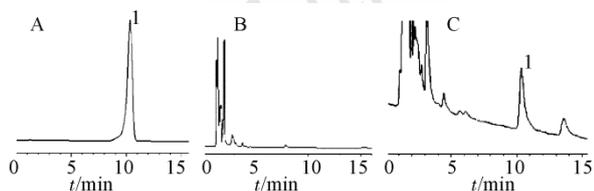


图 1 欧前胡素的 HPLC 图

A-欧前胡素对照品; B-空白贴剂接受液图; C-贴剂接受液图; 1-欧前胡素。

Fig. 1 HPLC chromatograms of imperatorin

A-standard solution; B-blank; C-sample solution; 1-imperatorin.

2.1.3 精密性 精密称取欧前胡素适量,用流动相配制成质量浓度为 0.404, 2.02, 4.04 μg·mL⁻¹ 的低、中、高 3 个浓度,分别在同日的 3 个不同

时间点和连续 3 d 进行测定。低、中、高浓度样品的日内精密性 RSD 为 0.35%, 0.19%, 0.37%, 日间精密性 RSD 为 0.45%, 0.64%, 0.69%。样品日内与日间 RSD 均<2%, 精密性达到分析要求。

2.1.4 回收率 精密量取接受液样品 0.5 mL (4.15 μg·mL⁻¹), 共 9 份, 每 3 份为一水平, 分别精密加入欧前胡素对照品溶液 (40.4 μg·mL⁻¹) 0.01, 0.02, 0.04 mL, 按“2.1.1”项下色谱条件进行分析, 平均回收率为 99.16%, RSD 为 2.63%。

2.2 白芷香豆素黏胶分散型贴剂的制备工艺^[13-14]

精密称取处方量 Eudragit 压敏胶, 加入适量溶剂[丙酮:异丙醇:乙醇(21.0:2.3:11.7)], 充分溶胀后, 加入主药及其他各组分后, 采用流涎工艺涂布在一定面积的背衬层上, 放入 60 °C 烘箱交联固化一定时间, 冷却后盖上防黏层即得。

2.3 体外经皮渗透实验

取于-80 °C 保存的已去除皮下组织的乳猪皮肤, 自然解冻后用生理盐水浸洗数遍, 将皮肤固定在扩散池上, 角质层朝上, 用 20% 的 PEG400 生理盐水为接受液, 池内置磁力搅拌子, 转速约 300 r·min⁻¹, 恒温 37 °C 水浴循环, 先平衡 1 h, 更换接受液, 排尽皮肤下的空气, 滤纸吸干皮肤表面的液体。在供给室分别加入事先准备的样品, 密封。于设定的时间点取样, 并补充等量新鲜接受液。样品经 0.45 μm 滤膜过滤, 按分析方法进行 HPLC 测定。

2.4 贴剂物理性状的测定^[15]

2.4.1 滚球实验-初黏力 从高度为 10 cm、倾斜角为 22.5° 的斜面上把直径为 1.5 cm 的不锈钢球滚下, 钢球经过放置在水平面上的长度为 20 cm 的贴剂压敏胶面, 测定钢球经过的距离, 用此距离来表示贴剂初黏力的大小。取供试品 3 片, 在室温下, 除去防黏层, 固定于水平面上, 压敏胶面向上, 取适宜大小的不锈钢球进行实验, 记录每次不锈钢球滚过的距离, 求算平均值。

2.4.2 180°剥离实验-黏合力 将供试品(20 cm×20 cm)压敏胶层与洁净的不锈钢板黏接(其中一端对折 180°, 接于弹簧称上以测定拉力), 然后用压辊[(2 000±50)g]在供试品上以 300 mm·min⁻¹ 的速度来回滚压 1 次, 以确保黏接处无气泡存在。供试品黏贴后, 在室温下放置 30 min 后进行剥离实验, 以水平 ①(100±20)mm·min⁻¹ 及 ②(300±20)mm·min⁻¹ 的速度进行剥离, 剥离过程中记录弹

簧称读数, 求算剥离强度。实验 3 个不同的贴剂, 求算平均值。剥离强度 $\sigma(\text{N}\cdot\text{m}^{-1})$ 按 $\sigma = \frac{F}{B}$ 式计算。

其中, F 为平均剥离力(N), B 为实验中所用贴剂的宽度($B=0.2 \text{ m}$)。

2.4.3 抗蠕变实验-内聚力 将供试品贴剂($10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$)黏贴于垂直放置的不锈钢板表面, 用压辊在试样上滚压。供试品在板上黏贴后, 在室温放置 20 min, 固定于实验架。将背衬层固定于一塑料薄片上, 于塑料玻片上悬挂一规定质量的砝码(50 g), 记录贴剂滑移直至脱落的时间或在一定时间内下移的距离。实验结果以 3 片样品的脱落时间及位移量平均值表示。

2.5 处方筛选

2.5.1 贴剂中药物含量的筛选 选择 Eudragit E100 为压敏胶($9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), 癸二酸二丁酯为增塑剂($4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), 丁二酸为交联剂($0.8 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$), 白芷香豆素含量为分别为 0.5, 0.75, 1.0, 1.25,

$1.5 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 考察了药物含量对贴剂的稳态透皮速率 J_s 和物理性状的影响。结果见表 1。随着药物含量的增加, J_s 也随之增加, 同时初黏力、剥离强度、抗蠕变性也随之增加, 但是当药物浓度到达 $1.25 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 以后, 贴片的拉丝现象严重, 因此选择 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 为贴片的含药浓度。

2.5.2 促渗剂的筛选 在白芷香豆素 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 处方的基础上(Eudragit E100 为 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 癸二酸二丁酯 $4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 丁二酸 $0.8 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 白芷香豆素 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$)加入促渗剂, 分别为油酸、月桂氮卓酮、肉豆蔻酸异丙酯(IPM), 考察促渗剂的种类和用量对稳态透皮速率和贴剂物理性状的影响。结果见表 2。与不加促渗剂的贴剂相比, 3 种促渗剂均对白芷香豆素有促渗作用, 其中以油酸的促渗作用最强。在所选的 3 个浓度中, 随着油酸含量的增加, 促渗效果反而降低, 同时拉丝现象也更加严重。因此选择促渗剂为油酸, 浓度为 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

表 1 黏胶分散型贴剂药物含量筛选结果($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Screening results of drug content($n=3, \bar{x} \pm s$)

药物含量	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	初黏力/cm	剥离强度①/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	剥离强度②/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	抗蠕变性/min	拉丝现象
$0.50 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.14 ± 0.02	15.1 ± 0.36	2.36 ± 0.05	4.61 ± 0.19	14.7 ± 0.58	-
$0.75 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.28 \pm 0.03^{1)}$	13.8 ± 0.31	3.78 ± 0.07	6.28 ± 0.03	58.3 ± 1.53	-
$1.00 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.35 \pm 0.03^{1)2)}$	10.8 ± 0.46	4.78 ± 0.20	7.60 ± 0.10	278 ± 7.2	-
$1.25 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.36 \pm 0.02^{1)2)}$	7.80 ± 0.20	6.81 ± 0.12	8.59 ± 0.16	>300	++
$1.50 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.38 \pm 0.02^{1)2)}$	6.47 ± 0.21	8.08 ± 0.40	10.60 ± 0.23	>300	+++

注: 与 $0.50 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 相比, $^1)P<0.01$; 与 $0.75 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 相比, $^2)P<0.05$; 可用手指指腹轻触贴剂压敏胶层后迅速离开时观察拉丝现象。“-”为无拉丝; “+”为有轻微拉丝; “++”为拉丝严重; “+++”为拉丝非常严重。

Note: Compared with $0.50 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, $^1)P<0.01$; compared with $0.75 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, $^2)P<0.05$; Finger fingertips can be used to touch the patch, and then observe the phenomenon of wire drawing when it leaves quickly. “-” means no wire drawing; “+” means slight wire drawing; “++” means wire drawing serious; “+++” means wire drawing very serious.

表 2 黏胶分散型贴剂促渗剂筛选结果($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Screening results of transdermal enhancers($n=3, \bar{x} \pm s$)

处方	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	初黏力/cm	剥离强度①/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	剥离强度②/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	抗蠕变性/min	拉丝现象
不加促渗剂	0.35 ± 0.03	10.8 ± 0.46	4.78 ± 0.20	7.60 ± 0.10	278 ± 7.2	-
油酸 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.80 \pm 0.02^{1)}$	8.40 ± 0.15	5.38 ± 0.31	8.66 ± 0.15	>300	-
油酸 $1.20 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.61 \pm 0.04^{1)}$	7.47 ± 0.21	5.75 ± 0.27	8.63 ± 0.25	>300	+
油酸 $1.80 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.62 \pm 0.03^{1)}$	6.47 ± 0.31	6.74 ± 0.30	8.53 ± 0.20	>300	++
氮酮 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.49 \pm 0.09^{1)}$	10.3 ± 0.26	4.80 ± 0.26	7.77 ± 0.25	>300	-
氮酮 $1.20 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.63 \pm 0.03^{1)}$	10.4 ± 0.15	4.91 ± 0.25	7.69 ± 0.18	>300	-
氮酮 $1.80 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.48 \pm 0.03^{1)}$	10.8 ± 0.40	4.84 ± 0.28	7.63 ± 0.23	>300	-
IPM $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.35 ± 0.03	11.4 ± 0.01	4.79 ± 0.18	7.94 ± 0.18	>300	-
IPM $1.20 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.31 ± 0.05	11.3 ± 0.21	5.36 ± 0.29	7.77 ± 0.31	>300	-
IPM $1.80 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	$0.41 \pm 0.02^{2)}$	11.5 ± 0.30	5.38 ± 0.33	7.63 ± 0.16	>300	++

注: 与不加促渗剂相比, $^1)P<0.01$, $^2)P<0.05$ 。

Note: Compared with no transdermal enhancers, $^1)P<0.01$, $^2)P<0.05$.

2.5.3 压敏胶的筛选 根据优选出的药物浓度和促渗剂,在以上油酸 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 处方的基础上(Eudragit E100 为 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 癸二酸二丁酯 $4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 丁二酸 $0.8 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 白芷香豆素 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 油酸 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$),考察压敏胶的种类和用量对透皮速率和贴剂物理性状的影响。结果见表 3。随着 RS100 的含量增加,透皮速率变化不大,但相对于 E100,透皮速率减少,因此选择 E100 为压敏胶。随着 E100 的含量增加,透皮速率有减少的趋势,同时出现了拉丝现象,因此 E100 浓度为 $15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的予以排除,考虑到 E100 浓度 $6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 和 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的贴剂透皮速率变化不大,并且处方 E100 $6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的初黏力不及处方油酸 $0.60 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$,因此最终选择压敏胶 E100 的含量为 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

2.5.4 固化时间的选择 考察固化时间对贴剂稳态透皮速率和物理性状的影响。结果见表 4。固化时间对稳态透皮速率几乎无影响。固化时间为 20 min 时,处方 T 出现了拉丝现象。超过 20 min 后,随着时间的增加,各个物理性状的参数相差不大,为了节约成本,选择固化时间为 40 min。

2.5.5 结果分析 由以上数据可以得到白芷香豆素黏胶分散型贴剂的最佳处方为:药物含量 $1.0 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, Eudragit E100 $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 癸二酸二丁酯 $4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 丁二酸 $0.8 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, 油酸 $0.6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$; 固化时间为 40 min。按照此处方及工艺制备贴剂 3 批,进行体外经皮渗透试验和物

理性状的测定。得到的稳态透皮速率 J_s 分别为 $0.84, 0.82, 0.79 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$,均值为 $0.82 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$, RSD 为 3.08%; 初黏力分别为 8.3, 8.5, 8.6 cm, 均值为 8.47 cm , RSD 为 1.80%; 以水平 $(100\pm 20) \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行剥离时的剥离强度分别为 5.38, 5.48, 5.59 $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$,均值为 5.48, RSD 为 1.92%; 以水平 $(300\pm 20) \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行剥离时的剥离强度分别为 8.79, 8.62, 8.04 $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$,均值为 $8.48 \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$, RSD 为 4.64%。表明优选出的处方及工艺较稳定、可行。

3 讨论

黏胶分散型经皮给药系统是将药物及经皮吸收促进剂直接分散在与皮肤接触的压敏胶材料中,形成压敏胶骨架,压敏胶充当药物的储库和与皮肤黏合的双重功能。含药黏胶层由药物、压敏胶和附加剂等组成,其配方直接关系到药物的透皮速率、贴剂的物理性状以及皮肤刺激性等。因此含药黏胶层是黏胶分散型贴剂的最关键的组成部分。

Eudragit E100 是 Rohm 公司的生产的含季铵基的聚丙烯酸树脂,为经皮给药系统中常用的传统压敏胶材料。本实验中选用了 Eudragit E100 为压敏胶材料,得到的贴剂物理性状较好,透明,无药物析出。

合适的促渗剂可以显著改善药物在皮肤的通透性与吸收能力,是良好透皮给药系统的重要组成部分^[16-17]。本研究对 3 种常用的促渗剂 IPM、

表 3 黏胶分散型贴剂压敏胶筛选结果($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Screening results of Pressure sensitive adhesive($n=3, \bar{x} \pm s$)

处方	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	初黏力/cm	剥离强度①/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	剥离强度②/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	抗蠕变性/min	拉丝现象
E100: $6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.81 ± 0.04	8.17 ± 0.21	4.76 ± 0.26	7.70 ± 0.35	267 ± 6.24	-
E100: $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.80 ± 0.02	8.40 ± 0.15	5.38 ± 0.31	8.66 ± 0.15	>300	-
E100: $15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.71 ± 0.04	6.40 ± 0.15	5.49 ± 0.26	9.41 ± 0.58	>300	+
RS100: $6 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.66 ± 0.07	13.2 ± 0.62	3.51 ± 0.19	6.47 ± 0.24	227 ± 7.00	-
RS100: $9 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.75 ± 0.06	12.2 ± 0.49	3.90 ± 0.15	7.41 ± 0.57	261 ± 5.90	-
RS100: $15 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$	0.67 ± 0.06	12.3 ± 0.53	4.34 ± 0.23	7.52 ± 0.38	281 ± 3.10	+

表 4 黏胶分散型贴剂固化时间筛选结果($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Screening results of curing time($n=3, \bar{x} \pm s$)

处方	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	初黏力	剥离强度①/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	剥离强度②/ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$	抗蠕变性/min	拉丝现象
固化时间 20 min	0.78 ± 0.10	9.5 ± 0.10	4.94 ± 0.26	7.89 ± 0.29	>300	+
固化时间 40 min	0.79 ± 0.11	8.4 ± 0.21	5.41 ± 0.24	8.74 ± 0.29	>300	-
固化时间 60 min	0.81 ± 0.06	8.3 ± 0.21	5.54 ± 0.31	8.61 ± 0.38	>300	-
固化时间 80 min	0.79 ± 0.08	8.5 ± 0.10	5.41 ± 0.06	8.74 ± 0.32	>300	-

油酸、氮酮的不同浓度进行考察,发现油酸对白芷香豆素有促渗作用。油酸属于脂肪酸类化合物,它与皮肤中的脂肪酸有相似的结构,分子中存在的饱和双键使其具有不对称的空间结构。当油酸分子插入角质层类脂的脂质双分子层疏水结构时,由于其不饱和疏水链的顺式结构,使双分子层扭转,形成细微的易于渗透的流动性通道,有效地影响了角质层脂质结构的有序排列,减少了扩散阻力^[18-19]。在本实验所选的3个浓度中,随着油酸含量的增加,促渗效果反而降低。这与文献的报道^[20]“当油酸的浓度较低时,随着油酸浓度的增加,其促进透皮渗透作用逐渐增大,但当油酸溶度大到一定程度,反而抑制药物的透皮”的结果一致。

本实验制得的白芷香豆素黏胶分散型贴剂,有良好的经皮渗透速率。24 h内体外经皮渗透量已达到 $20.16 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。下一步本课题组将继续筛选复合促渗剂,并对该贴剂的皮肤刺激性、生物利用度等进行进一步的考察研究。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 105-106.
- [2] JIANG J Y, XU A L, LI Y X, et al. Study on the HPLC fingerprint of *Angelica Dahurica Radix* Formula granules [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2017, 27(9): 612-615, 638.
- [3] ZHANG Q, CHEN J C. A review on active ingredients in *Angelica dahurica* [J]. *Clin J Chin Med(中医临床研究)*, 2016, 8(28): 145-146.
- [4] LIU P, CHEN J, ZHOU B, et al. Analysis of variation of coumarin and volatile compounds in *Angelica Dahuricae Radix* in different drying methods and conditions [J]. *Chin J Chin Mat Med(中国中药杂志)*, 2014, 39(14): 2653-2659.
- [5] SHI Y, LEI Y, XU H, et al. Quantitative determination of three active ingredients for quality evaluation of *Angelica dahurica* [J]. *China J Chin Mat Med(中国中药杂志)*, 2015, 40(5): 915-919.
- [6] WANG C M, SUN J B, LIU H M. Pharmacodynamics comparison on compatibility of *angelicae dahuricae* coumarin and volatile oil [J]. *J Beihua Univ(Nat Sci)(北华大学学报: 自然科学版)*, 2015, 16(4): 450-452.
- [7] LIU X Y, WANG P. Optimization of extraction and purification technology of total coumarins in *Radix Angelicae Dahuricae* with microporous resin [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, 2015, 33(2): 438-441.
- [8] XUE Y P, QIN X H, HU H W Y, et al. Comparative study of analgesic and anti-inflammatory effects of total coumarin and volatile oil of *Radix Angelicae Dahuricae* [J]. *Chin J Ethn Ethn(中国民族民间医药杂志)*, 2016, 25(8): 20-25.
- [9] 于定荣, 麻印莲, 顾雪竹, 等. 不同提取方法对白芷中香豆素成分欧前胡素、异欧前胡素的影响及镇痛作用的比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(10): 2405-2407.
- [10] LU W, HE L C. Study on the transdermal permeability of coumarins in *Radix Angelica Dahurica in vitro* [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2003, 38(12): 939-941.
- [11] 中国药典. 一部[S]. 2015: 106-107.
- [12] SHU X, YE X C, CHEN J, et al. Simultaneous determination of imperatorin and isoimperatorin in *Radix angelicae* by HPLC [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2017, 37(5): 427-429.
- [13] HU Y, WU Y Y, WU Z, et al. Study on α -Asaronum drug-in-adhesive transdermal patch [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2009, 18(10): 950-952.
- [14] 陆彬. 药物新剂型和新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 405-406.
- [15] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 220-223.
- [16] LIU Z H, LI J S, ZHENG X, et al. Effects of penetration enhancers on *in vitro* transdermal permeation of components from total flavones in *Scutellariae Radix Gel-unguentum* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2015, 46(18): 2703-2711.
- [17] CHEN Y, ZHAO Y, CAI Y L, et al. Preparation of transdermal dexibuprofen patch [J]. *J Nantong Univ(Nat Sci Edit)(南通大学学报: 自然科学版)*, 2016, 15(4): 55-58.
- [18] 侯雪梅, 李国栋, 李卫华, 等. 化学促渗剂及其机制的探讨[J]. *上海医药*, 2008, 29(5): 231-235.
- [19] HE J L, TANG H M, TU X, et al. Screening of transdermal enhancer of *Evodia rutaecarpa* extract [J]. *Chin Tradit Patent Med(中成药)*, 2013, 35(6): 1184-1187.
- [20] XI G Q, SHEN S G, WANG J S, et al. Study on oleic acid-induced percutaneous penetration of nitrendipine cream [J]. *J Handan Coll(邯郸学院学报)*, 2005, 15(3): 63-68.

收稿日期: 2017-08-03

(本文责编: 李艳芳)