

(二)在编号 I、II 试管中分别加入硫酸庆大霉素注射液 2ml,编号 III、IV 试管中分别加入注射用水 2ml;然后,沿 I、III 试管壁缓缓加入二盐酸奎宁注射液各 2ml;II、IV 试管壁缓缓加入复方奎宁注射液 2ml,摇匀,静置,室温下凭肉眼观察,可见 I、II 管在 5min 内产生白色或淡黄色晶状沉淀,混合液逐渐呈胶冻状。往沉淀物中逐滴滴加 10% 盐酸,沉淀可溶解;III、IV 管不产生沉淀,为淡黄色溶液。

(三)将二盐酸奎宁注射液、复方奎宁注射液、硫酸庆大霉素注射液用注射用水准确稀释 1 倍,前两者稀释液依次分别与后者等量混和,测定沉淀产生时混合液 pH 值分别为 3.33、5.02。前两者稀释液依次分别与注射用水等量混合,再分别测定 pH 值为:3.35、6.16。

### 三、讨论

(一)二盐酸奎宁注射液、复方奎宁注射液(含盐酸奎宁 0.136g、咖啡因 0.03g、乌拉坦 0.028g)、硫酸庆大霉素注射液均为水溶液剂型<sup>[2]</sup>,前两者分别与后者在注射器里直

接混合 5min 内产生沉淀,提示不宜混配注射,属绝对配伍禁忌。

(二)结果表明产生的沉淀可被稀盐酸溶解,说明沉淀产生与 pH 值有关,但沉淀产生时 pH 值改变并不大,且二盐酸奎宁注射液、复方奎宁注射液的注射用水稀释液 pH 值升高并不产生沉淀,说明 pH 值改变不是沉淀产生的直接原因。作者认为,沉淀产生的主要原因为二盐酸奎宁或盐酸奎宁与硫酸庆大霉素发生了复分解反应,生成了较难溶于水易溶于稀酸的奎宁硫酸盐,沉淀的产生与足量硫酸根离子(SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)存在、药物浓度、pH 值、温度有关。因此可以认为二盐酸奎宁、盐酸奎宁的注射液与氨基糖甙类抗生素的硫酸盐注射剂、硫酸镁注射液均有化学配伍禁忌,不宜混配注射。

### 参考文献

- [1]陈新谦,金有豫主编.新编药理学.第 13 版,北京:人民卫生出版社,1992:129  
[2]李正化主编.药物化学.第 2 版,北京:人民卫生出版社,1987:218~220,308

## 氮酮对葛根素透皮吸收作用的实验研究

王 锦 李 颖 杨丽彬

(沈阳军区后勤部药品检验所 沈阳 110026)

**摘要** 本实验采用简单小室法。以离体仔猪皮为透皮屏障,以生理盐水为接受液,研究了不同浓度的氮酮对葛根素透皮吸收作用的影响。实验结果表明,经皮吸收 12h,含氮酮 1%、2%、3% 各个组之间,以及与不含氮酮的对照组之间,其透皮吸收率在统计学上有极显著差异(P<0.01)。

**关键词** 葛根素;氮酮;透皮吸收

## Effect of azone on the transdermal absorption of puerarin liniment

Wang Jin, Li Ying, Yang Libin

(Institute for Drug Control of Shenyang Military Region Shenyang 110026)

**ABSTRACT** The transdermal absorption of puerarin liniment containing 1%, 2%, 3% of azone, and without azone was studied by isolated pigline skin in vitro. It was demonstrated the liniment containing azone could increase the skin penetration in 12 hours.

**KEY WORDS** azone, puerarin, transdermal absorption

葛根素是从中药葛根中提取分离得到的一种异黄酮成分,临床上用于治疗心绞痛和心肌梗塞,疗效确切。但葛根素口服吸收差,大部分从粪便排出,注射后体内分布广,消除快<sup>[1]</sup>。若将其制成透皮吸收制剂,可避免口服、注射之弊病,为葛根素的临床应用提供一个新的用药剂型。为此,我们制成含不同浓度氮酮的 2% 葛根素擦剂,以体外实验方法对其透皮吸收作用进行了研究。

### 一、仪器与药品

UV-260 型紫外分光光度计,日本岛津;78HW-1 型磁力加热搅拌器,杭州仪表电机厂。

葛根素对照品,中国药品生物制品检定所提供,批号:752-8901;葛根素,沈阳军区哈尔滨制药厂提供;氮酮,山东龙江市东江精细化工助剂厂,含量 $\geq 95\%$ ;生理盐水,沈阳北方制药厂。

葛根素擦剂:取葛根素 2g,共 4 份。分别加氮酮 0、1、2 和 3ml。添加附加剂适量,加 50% 乙醇至 100ml,搅匀,即得。

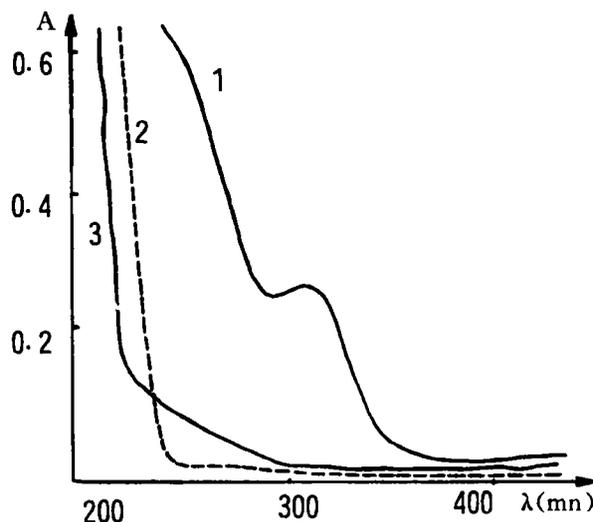
### 二、实验方法与结果

#### (一)标准曲线的制备

1. 吸收光谱的测定 将葛根素、氮酮,及附加剂加少量乙溶解后,分别用生理盐水稀释成含葛根素 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$  浓度的溶液。以生理盐水作空白,在 200~400nm 波长范围内扫描,得吸收光谱如附图。由吸收光谱可见葛根素在 310nm 处有最大吸收,氮酮和附加剂在此外吸收度极小,对本实验测定无干扰。

2. 标准曲线方程的制备 精密称取葛根素对照品 25.2mg,置 100ml 量瓶中,加乙醇溶解后,用水稀释至刻度,摇匀。分别精密吸取 0.5、1、2、3、4、5、6ml 置 50ml 量瓶中。

用生理盐水稀释至刻度,摇匀,在 310nm 波



附图 葛根素擦剂各组分吸收图谱

1. 葛根素 2. 氮酮 3. 附加剂

长处测定吸收度。以浓度对吸收度进行一元线性回归处理,得标准曲线方程:

$$A = 0.0216C + 0.0235, r = 0.9994, (n = 7)$$

A 为吸收度, C 为葛根素浓度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。

葛根素浓度在 2.5~30 $\mu\text{g}/\text{ml}$  范围内与吸收度线性关系良好,可用于葛根素释放量的监测。

#### (二)离体仔猪皮的制备

将刚出生的健康仔猪处死后,迅速用剃毛法将其腹部毛剃净,剥离腹部皮肤,并去除其皮下脂肪,用蒸馏水反复冲洗干净,再用生理盐水冲洗数遍后,置于生理盐水中冷冻备用,一周内用完。

#### (三)实验装置及方法

按文献<sup>[2]</sup>报道,采用简单小室装置。用细铜丝将离体仔猪皮固定于释放池(直径  $d = 1.8\text{cm}$ )下端,皮肤角质层朝向管内。管内加

2ml 释放液,接受池加 100ml 生理盐水,使仔猪皮与接受液液面接触。在连续搅拌下(约 270rpm),保持  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  恒温。于浸后 2、4、6、8、10 和 12h,分别定点精密吸取接受液 2ml (同时补加等量生理盐水)。置 10ml 量瓶中,加生理盐水稀释至刻度,摇匀。在 310nm 波长处测定吸收度,代入标准曲线方程,计算浓

度,然后按下式计算透皮吸收百分率  $Q = Ni/S \times 100$

$Ni$ :各时下透皮药物的总量(包括每次取样时的损失量)

$S$ :释放池中药物的量

(四)数据处理与结果 结果见附表

附表 含不同浓度氮酮的葛根素擦剂透皮吸收百分率(n=6)

氮酮含量 (%)	时 间 (h)					
	2	4	6	8	10	12
0	0.54±1.05	2.98±2.07	5.13±1.17	7.93±8.56	9.71±7.18	11.50±3.90
1	3.88±1.38	5.89±5.42	9.41±3.83	11.73±2.88	18.01±6.62	24.95±2.37
2	7.14±1.67	9.01±3.50	13.48±1.94	18.74±1.88	40.28±11.84	44.68±14.72
3	8.02±3.67	9.63±4.20	17.44±4.73	29.56±7.97	48.97±8.90	56.92±17.06

上述实验结果经配对 t 检验表明,含 2%、3%氮酮组与对照组的透皮吸收率在统计学上有显著性差异( $P < 0.05$ ),而含 1%氮酮组与对照组的透皮吸收率则无显著性差异,含氮酮的各组之间,其透皮吸收率也无显著性差异( $P > 0.05$ )。

在 12h 时含 0、1、2 和 3%氮酮的葛根素擦剂的透皮吸收率分别为 11.50, 24.59, 44.68 和 56.92%。经 F 检验和 Q 检验表明,含氮酮各个组之间以及与不含氮酮的对照组之间,其透皮吸收率有非常显著性差异( $P < 0.01$ )。

### 三、讨论

(一)氮酮为新型皮肤渗透剂,无毒,无刺激性,高效<sup>[3]</sup>。经实验证明,氮酮对葛根素确有显著的促透作用,其促透作用缓和而持久。

(二)透皮吸收经 12h 后,氮酮才显示较

强的促透作用,说明氮酮干扰皮肤角质层中的类脂质结构并使之流体化需要一定时间,它对于连续的经皮给药,才有可能显示出其实用价值。

(三)应用离体仔猪皮进行体外透皮实验研究,方法简单、快速。仔猪皮较鼠皮具有面积大、皮下脂肪易处理,实验过程中不宜腐烂变性等特点。

(四)关于葛根素的透皮给药,本实验只是初步探讨,血药浓度及临床资料有待进一步研究。

### 参考文献

- [1]周金贵,王筠默. 中药药理学. 上海:上海科学技术出版社,1986:35
- [2]苏景福,苑振亭. 盐酸普萘洛尔透皮吸收的研究. 中国医院药学杂志,1991,11(10):455
- [3]郑颖. 药物透皮吸收促进剂 Azone. 国外医学药学分册,1987;14(1):13

## 更正

本刊 1994 年第 4 期“英语医药文献标题的结构”作者为杨树隽,非译自外文文献,特此更正。