

# 不同促渗剂对芍药苷凝胶体外透皮吸收的影响

胡远康<sup>1,2</sup>, 钟雨虹<sup>1,2</sup>, 刘志东<sup>1,2</sup>, 祁东利<sup>1,2</sup>

(1.天津中医药大学组分中药国家重点实验室,天津 301617;2.天津中医药大学现代中药发现与制剂技术教育部工程中心,天津 301617)

**摘要:**[目的]研究芍药苷(PF)的理化性质及考察薄荷油、桉叶油、油酸、氮酮4种促渗剂对PF凝胶中PF体外透皮吸收的影响,筛选出最佳的促渗剂。[方法]采用摇瓶法测定PF的表观溶解度及油水分配系数;采用改良Franz扩散池,以大鼠离体皮肤为模型,通过高效液相色谱(HPLC)法测定药物浓度,拟合PF透皮吸收的累积透过量 and 透过速率。[结果]7%薄荷油、5%薄荷油、4%桉叶油及3%油酸均可以不同程度地促进PF凝胶中PF透皮吸收,其促渗效果顺序为7%薄荷油>5%薄荷油>4%桉叶油>3%油酸。[结论]7%薄荷油为PF凝胶的最佳促渗剂。

**关键词:**芍药苷;透皮吸收;促渗剂

**中图分类号:**R283

**文献标志码:**A

**文章编号:**1673-9043(2023)05-0630-06

芍药苷(PF)亦称芍药花素,来源于芍药科植物芍药根,是从中药赤芍、白芍中分离的一种萜烷单萜苦味苷。在白芍总苷(TGP)中含量最高,约90%<sup>[1]</sup>,为白色吸湿性无定形棕褐色粉末(90%为类白色粉末)。现代药理研究表明,PF具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、保肝、神经保护、免疫调节、防治糖尿病等作用<sup>[2-4]</sup>。PF常用于抗炎及镇痛,有助于临床治疗类风湿性关节炎<sup>[5-7]</sup>。

口服给药药动学研究表明,PF在胃肠道中吸收情况不佳,生物利用度低,因此改变PF给药途径对提高药物的体内吸收与增强药物疗效,具有重要的意义<sup>[8-10]</sup>。经皮吸收制剂可以避免肝脏的首过效应,且可以提高患者依从性。但是皮肤作为一道生理屏障,对药物的透过具有阻碍作用,因此,筛选合适的促渗剂显得尤为必要。目前,对PF的研究大多围绕其药理活性开展,而对透皮吸收少有报道<sup>[11-13]</sup>,

且将其制为凝胶剂尚无报道,本实验系统研究PF体外经皮渗透特性,意在为PF的制剂设计提供理论依据。

## 1 仪器、试药与实验动物

**1.1 仪器** 智能磁力加热搅拌器(SCGL-4B,DTG-E1000,巩义市予华仪器有限责任公司);高效液相色谱(HPLC)仪(1260,VWD,DEACX18632,美国安捷伦公司);透皮扩散实验仪(TK-20B型,上海锴凯科技贸易有限公司);台式通用冷冻离心机(Thermo Fisher公司);去离子水机(Mill-Q,美国Millipore公司)。

**1.2 试药** PF对照品(批号:106H021,北京索莱宝科技有限公司,含量>98%);PF原料药(批号:FY00Y0816,南通飞宇生物科技有限公司,含量>98%);卡波姆940(批号:20200614,武汉拉那白医药化工有限公司);药用甘油(批号:K2019079,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);羟苯乙酯(艾勒科技);三乙醇胺(批号:20210103,成都华邑药用辅料制造有限责任公司);生理盐水(批号:21020203B,安徽双鹤药业有限责任公司);薄荷油(批号:B22N9C75604,上海源叶生物科技有限公司);桉叶油(批号:B28S9C71133,上海源叶生物科技有限公司);油酸(药用级,批号:18513,上海阿拉丁生化科

**作者简介:**胡远康(1994-),男,硕士研究生在读,主要研究方向为中药学。

**通讯作者:**刘志东,E-mail:lonerliuzd@163.com;祁东利,E-mail:qidongli@tjutc.edu.cn。

**引用格式:**胡远康,钟雨虹,刘志东,等.不同促渗剂对芍药苷凝胶体外透皮吸收的影响[J].天津中医药大学学报,2023,42(5):630-635.

技股份有限公司);水溶性月桂氮卓酮(批号:200701,湖北科捷制药有限公司)。

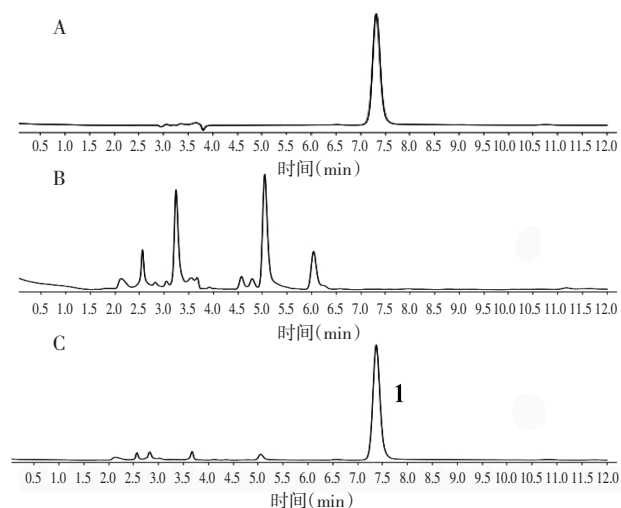
**1.3 实验动物** SD 雄性大鼠,SPF 级,200~220 g,斯贝福(北京)生物技术有限公司,合格证号:110324210105296137。

## 2 方法与结果

### 2.1 分析方法的建立

**2.1.1 色谱条件** 安捷伦色谱柱:ZORBAX EcLipse Plus,  $C_{18}$ (4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m);流动相:A(0.1%磷酸水溶液)-B(乙腈),梯度洗脱:0~9 min, 20%~20% B;9~12 min, 20%~60% B;流速 1.0 mL/min;进样量 10  $\mu$ L;柱温 30  $^{\circ}$ C;检测波长 230 nm;后运行时间 3 min。

**2.1.2 专属性考察** 取 12 h 空白 PF 凝胶透皮接受液、PF 凝胶透皮接受液、PF 对照品溶液。按照“2.1.1”项下的条件进样分析,记录 HPLC 图,结果表明该方法专属性良好。见图 1。



注:A.PF 对照品;B.空白凝胶;C.PF 凝胶;1.PF。

图1 凝胶透皮接受液 HPLC 图

**2.1.3 线性考察** 称取 PF 对照品(含量 $\geq 98\%$ )适量置于 10 mL 容量瓶中,使用甲醇定容,母液浓度为 2 720.48  $\mu$ g/mL。将母液浓度依次配置为 1 360.24、544.10、272.05、136.02、54.41、13.60  $\mu$ g/mL,以 PF 浓度(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标,计算标准曲线方程  $A=13.527C+82.105$ ,  $R^2=0.9995$ 。

**2.1.4 精密考察** 取“2.1.3”项下浓度分别为 54.41、136.02、1 360.24  $\mu$ g/mL 的低、中、高浓度的供试品溶液,1 d 内分别测定 3 次,连续测定 3 d,根据供试品溶液的峰面积,计算 3 种浓度标准品溶液日内精密 RSD 范围为 0.15%~2.57%,日间精密范

围为 1.92%~2.53%。

**2.1.5 重复性考察** 取 12 h 内的同一 PF 凝胶透皮接受液,离心(10 000 r/min, 10 min,离心半径 16.8 cm),过水系 0.22  $\mu$ m 滤膜,平行处理 6 份,分别进样分析,计算 RSD 值为 1.02%。

**2.1.6 加样回收率** 取已知含量的 PF 凝胶透皮接受液,平行处理 6 份,分别加入 PF 对照品 2.46 mg,进样分析,计算 6 份接受液加样回收率平均值为 99.41%,RSD 值为 0.76%。

**2.1.7 稳定性考察** 取 12 h 内的同一 PF 凝胶透皮接受液,离心(10 000 r/min, 10 min,离心半径 16.8 cm),过水系 0.22  $\mu$ m 滤膜,分别于 0、2、4、6、8、10、12、24、36、48 h 进样检测,以各样品中 PF 的含量计算 RSD 值为 0.51%。

### 2.2 PF 理化性质测定

**2.2.1 PF 表观溶解度的测定** 将过量的 PF 原料药加入至 pH 为 7.4 的 2 mL 磷酸缓冲盐溶液中( $n=3$ ),使用智能磁力加热搅拌器搅拌 24 h,温度控制在  $(37\pm 1)^{\circ}$ C,制成过饱和溶液,静置,吸取上清药液使用 0.22  $\mu$ m 有机滤膜过滤,离心(10 000 r/min, 10 min,离心半径 16.8 cm),取 0.1 mL 加至 50 mL 容量瓶中,使用 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液进行稀释、定容,按照“2.1.1”项下的色谱条件进样分析,计算 PF 在 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液中的溶解度为  $(118.00\pm 0.48)$  mg/mL。

**2.2.2 PF 油水分配系数测定** 精密量取上述离心后的 PF 饱和溶液 1 mL 置于 4 mL 离心管中,加等量的水饱和正辛醇恒温振荡 2 h,静置 24 h 分层,精密量取下层水溶液 0.1 mL,加入 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液稀释至 50 mL,按照“2.1.1”项下条件进样,用 HPLC 法测定水相中 PF 含量,根据下列公式进行计算,PF 在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲溶液中的油水分配系数  $\text{Log}P=-0.59$ 。

$$\text{Log}P=\text{Log}\frac{C_o}{C_w}$$

$C_o$  为 PF 在油相(即正辛醇)中的浓度, $C_w$  为 PF 在水相中的浓度。

### 2.3 PF 体外经皮渗透实验

**2.3.1 离体大鼠皮肤处理** 取健康 SD 雄性大鼠,剔除腹部皮肤绒毛,以 10%水合氯醛(0.8 mL/只)麻醉大鼠,使用剪刀小心剥离腹部皮肤,并用刀片剔除皮肤组织及脂肪,过程中不得破损皮肤。用生理盐水反复冲洗后,平铺于铝箔纸上,包好,置于  $-20^{\circ}$ C

冰箱保存备用。存放不得超过7 d,实验时室温下自然解冻。

**2.3.2 含不同促渗剂 PF 凝胶剂的制备** 称取 0.4 g 卡波姆 940 于 100 mL 烧杯中,加入适量去离子水,使用磁力搅拌器搅拌均匀,溶胀过夜后加入处方量的 PF 原料药,加入甘油 10 g,分别加入不含和含有促渗剂薄荷油(3%、5%、7%、9%)、油酸(2%、3%、4%)、氮酮(3%、4%、5%)、桉叶油(3%、4%、5%),搅拌均匀,加入去离子水至 100 g,加入处方量的羟苯乙酯,搅拌,加入处方量的三乙醇胺,充分搅拌均匀,离心(4 000 r/min, 10 min,离心半径 16.8 cm),去除气泡即得。

**2.3.3 经皮渗透动力学方程及其动力学参数考察** 使用改良后的 Franz 垂直扩散池,扩散池分为供给池和接收池两个部分,接收池体积为 8 mL,扩散池有效透皮面积为 3.14 cm<sup>2</sup>。分别取 1.0 g 凝胶于透皮扩散池供给池上,使之与大鼠皮肤充分接触。接受池中注入 pH 为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液 8 mL,排空气泡,将透皮扩散仪水浴温度控制在(37±1)℃,磁力搅拌(500 r/min)。分别于给予凝胶后 1、2、4、6、8、10、12 h 从接收池中取 2.0 mL 接收液,同时补充等体积相同温度的空白接收介质,将取出的接收液离心(13 000 r/min, 10 min,离心半径 16.8 cm),过水系 0.22 μm 微孔滤膜,取续滤液按“2.1.1”项色谱条件进样,测定并计算各时间点接收液中药物的浓度( $C_n$ )、单位面积药物累积透皮量( $Q_n$ )和药物累积透皮率( $F_n$ )。按照如下公式进行计算:

$$Q_n = (C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i) \div A, F_n = (C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i) \div$$

$$Q_{总} \times 100\%$$

$$P_s = \frac{\Delta Q}{\Delta T \times A \times C_0 \times 3\ 600}$$

其中  $C_n$ 、 $C_i$  为第  $n$  个和第  $i$  个取样点测得的药物浓度,  $V_0$  为接收池中接收液的体积,  $V_i$  为每次取样的体积,  $A$  为有效透皮面积,  $Q_{总}$  为供给池凝胶中的 PF 总含量,  $P_s$  为表观渗透系数。以单位时间( $t$ )对  $Q_n$  作图,可得到药物累积释放曲线,进行线性回归得到拟合方程,其斜率即为稳态透皮速率( $J_s$ )。

**2.4 不同促渗剂对 PF 透皮吸收的影响** 本研究使用不同比例的薄荷油、油酸、氮酮和桉叶油作为促渗剂,以 12 h 时的  $Q$  值、 $J_s$ 、 $P_s$  及增渗比为考察指标,结果见表 1。

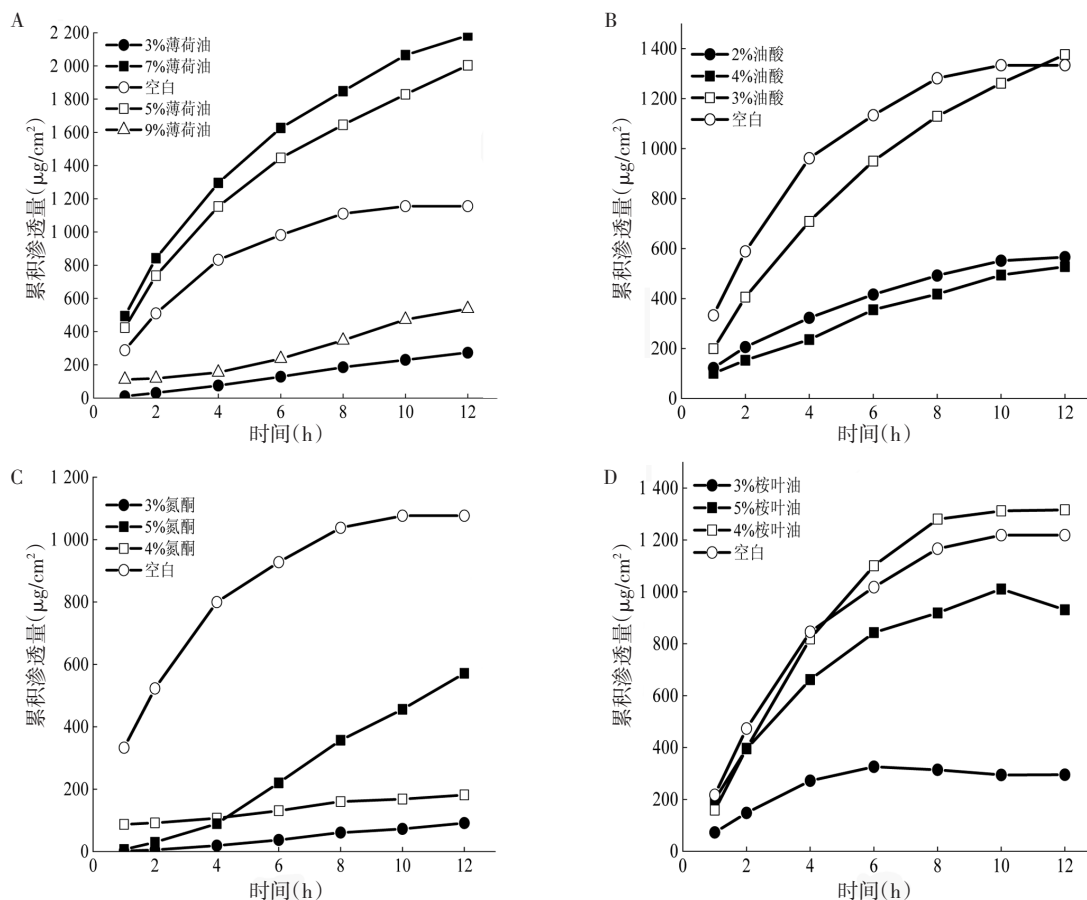
由表 1 可知,PF 的经皮渗透动力学符合零级动力学方程,不同时刻累积渗透量与时间具有良好的线性关系。统计学处理方面,以  $J_s$  为考察指标,进行  $t$  检验。图 2 为采用 4 种不同促渗剂时 PF 凝胶的药物累积渗透曲线。图 2A 可以看出,薄荷油由低浓度 3% 到 7% 时,PF 累积透过量呈增加趋势,当在 7% 浓度时,12 h 的 PF 经皮累积透过量达到最高值,当薄荷油浓度继续增加到 9% 时,PF 12 h 累积透过量降低,说明薄荷油作为促渗剂具有一个最佳浓度,比此浓度高或低的促渗剂促渗作用不理想,甚至会对 PF 的经皮渗透产生抑制作用。与空白促渗剂比较,差异具有统计学意义的是 5% 薄荷油与 7% 薄荷油

表 1 不同促渗剂在不同浓度下的经皮渗透动力学方程及其动力学参数

| 促渗剂   | $n$ | 动力学方程                              | $R^2$   | $J_s[(\mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2))]$ | $Q_{12\text{h}}(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ | $P_s(10^{-6} \text{ cm/s})$ | 增渗比  |
|-------|-----|------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------|
| 空白    | 5   | $Q_n = 389.078\ 82 + 77.043\ 03t$  | 0.851 6 | 77.043 0                                          | 1 155.914                                 | 2.447                       | 1.00 |
| 3%薄荷油 | 5   | $Q_n = -16.055\ 15 + 24.437\ 95t$  | 0.997 9 | 24.438 0                                          | 273.802                                   | 0.894                       | 0.32 |
| 5%薄荷油 | 5   | $Q_n = 328.582\ 75 + 125.545\ 27t$ | 0.944 4 | 125.545 3**                                       | 1 721.192                                 | 4.571                       | 1.63 |
| 7%薄荷油 | 5   | $Q_n = 556.925\ 35 + 150.149\ 55t$ | 0.945 1 | 150.149 6**                                       | 2 183.375                                 | 5.446                       | 1.95 |
| 9%薄荷油 | 5   | $Q_n = -74.114\ 37 + 37.704\ 15t$  | 0.965 2 | 37.704 2                                          | 388.912                                   | 1.384                       | 0.49 |
| 2%油酸  | 5   | $Q_n = 131.004\ 80 + 40.884\ 54t$  | 0.947 7 | 40.884 5                                          | 565.634                                   | 1.427                       | 0.53 |
| 3%油酸  | 5   | $Q_n = 183.853\ 63 + 91.631\ 20t$  | 0.960 2 | 91.631 2*                                         | 1 192.557                                 | 3.159                       | 1.19 |
| 4%油酸  | 5   | $Q_n = 78.587\ 69 + 40.299\ 19t$   | 0.980 7 | 40.299 2                                          | 527.473                                   | 1.351                       | 0.52 |
| 3%氮酮  | 5   | $Q_n = -10.818\ 46 + 8.449\ 19t$   | 0.991 3 | 8.449 2                                           | 91.118                                    | 0.272                       | 0.11 |
| 4%氮酮  | 5   | $Q_n = -11.779\ 15 + 10.790\ 86t$  | 0.979 2 | 10.790 9                                          | 111.808                                   | 0.348                       | 0.14 |
| 5%氮酮  | 5   | $Q_n = -81.139\ 22 + 53.432\ 10t$  | 0.987 3 | 53.432 1                                          | 571.245                                   | 1.728                       | 0.69 |
| 3%桉叶油 | 5   | $Q_n = 134.556\ 50 + 18.149\ 55t$  | 0.592 8 | 18.149 6                                          | 295.170                                   | 0.564                       | 0.24 |
| 4%桉叶油 | 5   | $Q_n = 321.933\ 51 + 92.514\ 31t$  | 0.861 5 | 92.514 3*                                         | 1 240.137                                 | 2.974                       | 1.20 |
| 5%桉叶油 | 5   | $Q_n = 290.604\ 24 + 68.005\ 19t$  | 0.828 2 | 68.005 2                                          | 930.829                                   | 2.178                       | 0.88 |

注:与空白促渗剂比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。





注:A.不同浓度薄荷油的 PF 累积透过曲线;B.不同浓度油酸的 PF 累积透过曲线;C.不同浓度氮酮的 PF 累积透过曲线;D.不同浓度桉叶油的 PF 累积透过曲线。

图2 不同促渗剂中 PF 累积透过曲线图

( $P < 0.01$ ), 分别使 PF 经皮速率提高至 1.63、1.95 倍。在 7%薄荷油作用下, PF 6 h 累积透过率为 60.50%, 12 h 累积透过率为 81.20%; 而未添加促渗剂时, PF 6 h 累积透过率为 13.70%, 12 h 累积透过率为 33.80%, 即 7%薄荷油可以提高 PF 累积透过率。通过图 2B 及图 2D 可以看出, 当分别提高油酸和桉叶油浓度时, PF 累积透过量均是先升高后降低, 但只有 3%油酸及 4%桉叶油对 PF 具有促渗作用, 与空白促渗剂比较, 这两种促渗剂透皮速率的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 分别使 PF 经皮速率提高至 1.19、1.20 倍。图 2C 考察氮酮最常用的促渗浓度, 未发现其对 PF 具有促渗作用。通过表 1 可知, 这几种促渗剂对 PF 促渗作用依次为 7%薄荷油 > 5%薄荷油 > 4%桉叶油 > 3%油酸。

### 3 讨论

一般来讲, 药物的溶解度、油水分配系数、相对分子质量等对其经皮吸收能力起决定性作用, 由“2.2.1”及“2.2.2”项下的考察结果可知, PF 在 pH

为 7.4 的磷酸缓冲盐溶液中的溶解度为  $(118.00 \pm 0.48)$  mg/mL, 表明 PF 是一种强水溶性药物, 过高的水溶性药物或脂溶性药物均不利于制成外用制剂。通常  $\log P$  值范围在 2~3 的药物具有较好的经皮渗透效果<sup>[4]</sup>, PF 的  $\log P$  值为 -0.59, 数值较小, PF 相对分子质量为 480.462, 分子质量小于 500, 有利于通过皮肤屏障, 但由于  $\log P$  值较小, 与皮肤的相容性较差, 导致其不易透过角质层。因此筛选合适的促渗剂, 提高 PF 累积透过量, 增加药物吸收率显得尤为重要。

本实验通过查阅相关文献<sup>[15-17]</sup>, 选择对薄荷油、桉叶油、油酸及氮酮 4 种常用促渗剂进行考察。参照文献, 桉叶油、油酸和氮酮促渗剂常用质量分数为 1%~5%, 本实验主要选取这一范围进行考察。

透皮结果发现, 与空白促渗剂比较, 在 4%桉叶油及 3%油酸作用下, 这两种促渗剂均有促渗效果, 透皮速率提高( $P < 0.05$ ), 在其他质量分数下呈现抑制作用。桉叶油对水溶性药物及脂溶性药物均具有

促进渗透作用,机制可能为桉叶油作用于皮肤类脂间质,使其结构遭到破坏,通透性增加,从而促进药物的透皮吸收<sup>[18]</sup>。油酸在低浓度时对水溶性药物具有促进渗透作用<sup>[19]</sup>,机制可能是其对皮肤的整个角质层中的脂质作用,使脂质流动性增强,减少药物透过时的阻力<sup>[20]</sup>。氮酮作为最常用的促渗剂,一般促渗效果较好,本实验中未发现氮酮对PF的经皮产生促渗作用,3种质量分数的氮酮均对PF表现出抑制作用(增渗比<1),可能是因为提高氮酮质量分数会增加凝胶的黏稠性,因此呈现出抑制作用。既往研究表明,薄荷油对水溶性药物具有较好的促渗透作用<sup>[21-23]</sup>,且薄荷油浓度较高时,促渗效果较强,这与本实验结果一致。当薄荷油浓度为5%时,透皮速率提高( $P<0.01$ );当薄荷油浓度为7%时,促渗效果最强。但当浓度继续增加时,反而不利于PF渗透。薄荷油的促渗机制可能是通过破坏角质层间质,从而引起细胞间隙增加,降低了PF通过角质层的阻力<sup>[24]</sup>。

本研究最终选择7%薄荷油作为PF凝胶促渗剂,可为治疗类风湿性关节炎开发新药提供依据。

#### 参考文献:

- [1] 杨丽梅,岳广欣.白芍总苷及其神经精神药理作用研究概况[J].河北中医,2017,39(4):614-618.  
YANG L M, YUE G X. General situation of total glucosides of *Paeonia lactiflora* and its neuropsychopharmacological effects[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 39(4): 614-618.
- [2] 张育贵,张淑娟,边甜甜,等.芍药苷药理作用研究新进展[J].中草药,2019,50(15):3735-3740.  
ZHANG Y G, ZHANG S J, BIAN T T, et al. New progress in pharmacological action of paeoniflorin [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [3] 车娅莉,张文武,尚立宏,等.芍药苷研究进展[J].中兽医医药杂志,2021,40(4):47-51.  
CHE Y L, ZHANG W W, SHANG L H, et al. Research progress of paeoniflorin [J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2021, 40(4): 47-51.
- [4] ZHANG L L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2020, 207(12): 107-115.
- [5] 刘俊彤,李轶聪,董丽强,等.芍药苷对抗炎反应因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的作用研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(30):1,6.  
LIU J T, LI Y C, DONG L Q, et al. Study on the effect of paeoniflorin on TNF- $\alpha$  and IL-6[J]. Cardiovascular Disease Electronic Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 8(30): 1, 6.
- [6] 吴玲芳,王晓晴,陈香茗,等.白芍化学成分及药理作用研究进展[J].国际药学研究杂志,2020,47(3):175-187.  
WU L F, WANG X Q, CHEN X M, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of *radix paeoniae alba*: research advances [J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2020, 47(3): 175-187.
- [7] ZHANG L, YU J, WANG C, et al. The effects of total glucosides of paeony (TGP) and paeoniflorin (Pae) on inflammatory-immune responses in rheumatoid arthritis (RA)[J]. Functional Plant Biology, 2019, 46(2): 107-117.
- [8] FEI F, AN L X, QI Q, et al. Paeoniflorin inhibits Th1 and Th17 cells in gut-associated lymphoid tissues to produce anti-arthritis activities [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(6): 1193-1203.
- [9] YU J B, ZHAO Z X, PENG R, et al. Gut microbiota-based pharmacokinetics and the antidepressant mechanism of paeoniflorin[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10(1): 268.
- [10] YANG X Z, WEI W. CP-25, a compound derived from paeoniflorin: research advance on its pharmacological actions and mechanisms in the treatment of inflammation and immune diseases [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2020, 41(11): 1387-1394.
- [11] 吴红旗.不同种类的促渗剂对芍药苷透皮吸收的影响[J].首都医药,2014,21(22):95-96.  
WU H Q. Effects of different penetration enhancers on transdermal absorption of paeoniflorin[J]. Capital Medicine, 2014, 21(22): 95-96.
- [12] 周蕾,陈彦,张振海,等.不同促渗剂对芍药苷透皮吸收的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(9):2100-2103.  
ZHOU L, CHEN Y, ZHANG Z H, et al. Effect of different penetration enhancers on percutaneous absorption of paeoniflorin[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 26(9): 2100-2103.
- [13] 李得堂,唐洪梅,丘振文,等.促渗剂对疗筋涂膜剂中芍药苷经皮渗透的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(3):62-66.  
LI D T, TANG H M, QIU Z W, et al. Effect of penetration enhancers on the transdermal penetration of paeoniflorin in the Liaojin membranes [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2009, 15(3): 62-66.
- [14] 赵小静,洪延涵,刘卫.纳米载体技术:从经皮给药到功效性化妆品[J].日用化学品科学,2021,44(7):12-16.  
ZHAO X J, HONG Y H, LIU W. Nanocarrier technology: from transdermal drug delivery to functional cosmetics [J]. Detergent & Cosmetics, 2021, 44(7): 12-16.

- [15] 赵雪玮,张楠,刘成禹,等.经皮给药系统中透皮促渗透的研究概况[J].中国社区医师,2020,36(10):9,11.  
ZHAO X W,ZHANG N,LIU C Y,et al. General situation of research on transdermal penetration in transdermal drug delivery system[J]. Chinese Community Doctors, 2020, 36 (10):9,11.
- [16] 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.  
PANG X C,CHENG R Z,ZHAO J,et al. Research progress of transdermal drug delivery system of traditional Chinese medicine and the application of new formulations[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(3):286-291.
- [17] 顾健沛,闫治攀.基于统计分析法探讨透皮促渗剂的应用研究现状[J].西部中医药,2020,33(7):152-160.  
GU J P,YAN Z P. Application of penetration enhancers based on statistical analysis[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 33(7):152-160.
- [18] JIANG Q D,WU Y M,ZHANG H,et al. Development of essential oils as skin permeation enhancers:penetration enhancement effect and mechanism of action[J]. Pharmaceutical Biology, 2017, 55(1):1592-1600.
- [19] 王森,欧水平,涂高,等.吴茱萸次碱透皮贴剂的处方优化[J].中国药学杂志,2018,53(6):439-444.  
WANG S,OU S P,TU G,et al. Formulation optimization of rutaecarpine transdermal patch[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2018, 53(6):439-444.
- [20] 朱学敏,马敏,任略,等.透皮吸收促进剂评价的新技术[J].中国药学杂志,2017,52(15):1301-1307.  
ZHU X M,MA M,REN L,et al. New techniques for the evaluation of penetration enhancers[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2017, 52(15):1301-1307.
- [21] 谢伟杰,张永萍,徐剑.薄荷油与氮酮对吡啶美辛亲水凝胶贴剂促渗作用的比较研究[J].时珍国医国药,2018,29(1):84-87.  
XIE W J,ZHANG Y P,XU J. Screening and comparative Study on chemical penetration enhancers of indomethacin hydrophilic gel patches[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2018, 29(1):84-87.
- [22] 曾明辉,李旭,熊静悦,等.塞来昔布凝胶透皮促渗剂的配方研究[J].西北药学杂志,2018,33(6):781-784.  
ZENG M H,LI X,XIONG J Y,et al. Study on the formulation of penetration enhancers in Celecoxib Gels[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2018, 33(6):781-784.
- [23] 王敏,董雪荣,李静,等.不同促渗剂对蒿甲醚软膏体外透皮吸收的影响[J].世界中医药,2017,12(11):2795-2798.  
WANG M,DONG X R,LI J,et al. Effects of different enhancers on *in vitro* transdermal absorption of artemether ointment[J]. World Chinese Medicine, 2017, 12(11):2795-2798.
- [24] 黄兴雨,杨黎燕,尤静.薄荷挥发油研究进展[J].化工科技,2019,27(3):70-74.  
HUANG X Y,YANG L Y,YOU J. Research progress in volatile oil in mentha[J]. Science & Technology in Chemical Industry, 2019, 27(3):70-74.

(收稿日期:2023-06-08)

### Effect of different penetration enhancers on percutaneous absorption of paeoniflorin *in vitro*

HU Yuankang<sup>1,2</sup>, ZHONG Yuhong<sup>1,2</sup>, LIU Zhidong<sup>1,2</sup>, QI Dongli<sup>1,2</sup>

(1. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

**Abstract: [Objective]** To study the physical and chemical properties of paeoniflorin (PF) and the effects of peppermint oil, eucalyptus oil, oleic acid, azone and four penetration enhancers on the percutaneous absorption of PF in PF gel *in vitro*. **[Methods]** The apparent solubility and oil-water partition coefficient of PF were determined by shake-flask method, and the concentration of PE in rat skin was determined by HPLC, accumulation of PF and its permeation rate through rat skin. **[Results]** The 7% peppermint oil, 5% peppermint oil, 4% eucalyptus oil and 3% oleic acid could improve the transdermal absorption of PF gel, the order of enhancing permeability was 7% peppermint oil > 5% peppermint oil > 4% eucalyptus oil > 3% oleic acid. **[Conclusion]** The 7% peppermint oil was the best penetration enhancer for PF gel.

**Keywords:** paeoniflorin; transdermal absorption; penetration enhancer