

## 微针条件下秦艽复杂成分体系的透皮给药研究

豆婧婧<sup>1</sup>, 闫菁华<sup>1</sup>, 徐 坤<sup>1</sup>, 陈 贵<sup>1</sup>, 惠 先<sup>1</sup>, 鞠大宏<sup>2</sup>, 郝保华<sup>1\*</sup>

(1. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

**摘要:** 本文探讨了秦艽复杂成分体系在微针条件下透过不同部位皮肤的给药特点。采用双室扩散池, 分别以离体小鼠不同部位皮肤和微针预处理离体小鼠不同部位的皮肤作为透皮屏障, 用高效液相色谱 (HPLC) 相似度评价接收池中秦艽复杂成分体系的透皮特点及小鼠不同部位皮肤的龙胆苦苷的透过速率和透过量。被动给药和微针条件下给药 24 h, 接受池中秦艽复杂成分体系与原液相似度基本在 83.0%~98.9% 之间; 微针预处理小鼠不同部位皮肤后, 通过腹部皮肤给药接收液中秦艽复杂成分体系与原液相似度达到 90% 的时间为 4 h; 而背部皮肤和颈部皮肤给药时, 则接收液中秦艽复杂成分体系与原液相似度达到 90% 的时间分别为 18 h 和 12 h。微针能较理想的用于中药复杂成分的透皮给药, 极大地缩短透皮吸收的时滞, 提高其生物利用度; 相对颈部和背部皮肤, 微针通过腹部皮肤更能显著提高中药多成分透皮给药的速率及与原液的相似度。

**关键词:** 秦艽; 皮肤给药; 高效液相色谱; 色谱指纹图谱

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1137-07

## Transdermal delivery of *Gentiana macrophylla* complex components system under micro-needle conditions

DOU Jing-jing<sup>1</sup>, YAN Jing-hua<sup>1</sup>, XU Kun<sup>1</sup>, CHEN Gui<sup>1</sup>, HUI Xian<sup>1</sup>, JU Da-hong<sup>2</sup>, HAO Bao-hua<sup>1\*</sup>

(1. College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China;

2. Institute of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** The purpose of this study is to investigate the transdermal delivery characteristics of *Gentiana macrophylla* complex components system through different parts of the skin under micro-needles conditions. Two-chamber diffusion cells were used, different parts of isolated skin and micro-needle pretreated isolated mouse skin were applied separately, high performance liquid chromatography (HPLC) similarity evaluation methods were used to evaluate transdermal delivery characteristics of *Gentiana macrophylla* complex components system on receiving pool and the permeation rate and penetration amount of Gentiopicroside at different parts of mouse skin. In the 24 h, the similarity between receiving fluid which was on passive transdermal delivery and micro-needle transdermal delivery conditions and original fluid were ranged from 83.0% to 98.9%; By the micro-needle pretreatment with different parts of the mouse skin, the time that *Gentiana macrophylla* complex components system though abdominal skin to the receiving fluid which reached 90% similarity compared with that of original fluid was 4 h, which was 18 h at back skin and 12 h at neck skin separately. Micro-needles can be used as the ideal ingredients for traditional Chinese medicine complex transdermal delivery; transdermal absorption time delay could be greatly reduced and its bioavailability was improved. The permeation rate and similarity to original liquid of Chinese medicine complex components increased significantly in the abdominal skin relative to the neck and back skin under micro-needle conditions.

**Key words:** *Gentiana macrophylla*; dermic administration; HPLC; chromatographic fingerprint

收稿日期: 2011-01-04.

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2009ZX09502-019); 陕西省中医药管理局科研基金 (2007-25-05).

\*通讯作者 Tel: 86-29-81970519, E-mail: haobaohua@126.com

透皮给药具有方便、安全和无肝脏首过效应等优点,近年来得到了广泛关注,但由于皮肤角质层的屏障作用,大部分中药的渗透速率和渗透量很低,无法达到治疗要求。近年来出现的微针透皮给药<sup>[1]</sup>,是一种促进药物透皮吸收的新型技术,是介于皮下注射和透皮贴剂之间的一种给药方式,利用在皮肤角质层产生的微小孔道显著增加药物的透皮吸收,同时又不引起痛感,能够显著提高药物的透皮渗透速率,减少药物的皮肤滞留量,延长药物有效作用时间,从而成为透皮给药系统开发的热点<sup>[2-5]</sup>。中药的透皮给药多是复杂的成分体系,但目前国内外微针透皮给药对于化学药物及单组分药物的研究较多,对微针和中药结合的研究极少,尤其是中药复杂成分体系用于微针透皮给药的研究和不同部位的透皮特点几乎未见报道。

秦艽 (*Gentiana macrophylla*) 为龙胆科 (*Gentianaceae*) 多年生草本植物,是我国传统常用中药材,其根可入药,具祛风、除湿、舒筋止痛之效<sup>[6,7]</sup>。本文研究了秦艽的复杂成分体系在微针条件下不同部位皮肤的透皮给药特点。为了解不同部位的透皮给药差异,选择离体小鼠的背部、腹部、颈部3个不同部位(角质层薄厚不同)的皮肤,并结合微针给药技术,利用 HPLC 法将秦艽醇提液的液相图导入国家药典委员会开发的中药指纹图谱软件系统研究版(2004A),用其指纹图谱相似度对秦艽复杂成分体系透皮特点进行研究,并以秦艽的主要成分龙胆苦苷<sup>[6]</sup>作为检测标准,对其在不同条件下透过量进行分析,同时确定了中药透皮给药的相对理想部位和微针用于中药复杂成分透皮给药的特点,为微针技术应用于中药透皮领域提供理论依据。

## 材料与方 法

**仪器与试剂** Franz 扩散池(上海锴凯科技贸易有限公司);岛津高效液相色谱仪(包括一元泵、自动

进样器、在线脱气机、柱温箱、SPD-10Avp 检测器、2010 色谱工作站);100  $\mu\text{m}$  微针(实验室自制,10 $\times$ 10 阵列,单晶硅材料)、200  $\mu\text{m}$  微针(10 $\times$ 10 阵列,单晶硅材料);NK-10 指针推拉力计(西安飞腾仪器仪表有限公司)。秦艽备用液(实验室自制);龙胆苦苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110770-200004);甲醇为色谱级,水为自制超纯水,其他均为分析级。

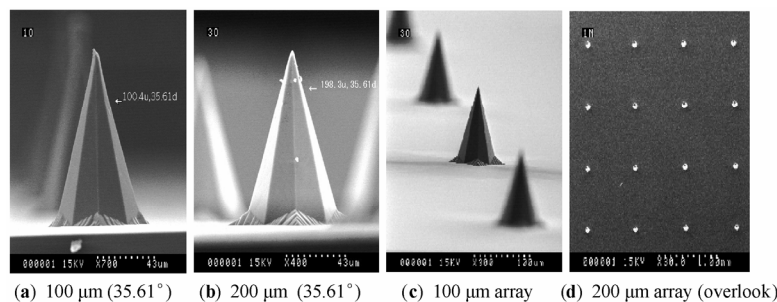
**动物** 昆明种小鼠[(20 $\pm$ 2) g, 第四军医大学实验动物中心]。

**色谱条件** Shim-pack VP-DOS C<sub>18</sub> 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相:甲醇-水,梯度洗脱,0~8 min: 10%甲醇(v/v), 8~23 min: 45%甲醇, 23~30 min: 15%甲醇, 30~50 min: 100%水。体积流量: 0.5 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>,检测波长 254 nm,柱温为 25  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量为 10  $\mu\text{L}$ 。

**供试品溶液的制备** 精确称取秦艽 50.0 g,研制成粉末过 40 目筛,于 200 mL 无水乙醇中超声提取 30 min,滤过,得滤液,如此重复 3 次,合并 3 次提取液将滤液在旋转蒸发仪上旋蒸,浓缩至 50 mL,测定前用微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。

**对照品溶液的制备** 精密称取龙胆苦苷 25.01 mg,置于 10 mL 量瓶中,用无水乙醇制成 2.5 g $\cdot$ L<sup>-1</sup>的标准溶液,吸取 5 mL 置于 50 mL 量瓶中,然后用无水乙醇稀释成 0.25 g $\cdot$ L<sup>-1</sup>的标准液,即得对照品溶液。

**皮肤的预处理(离体小鼠皮肤的制备)** 取健康昆明小鼠,托颈处死,分别剪净背部、腹部或颈部的毛,然后剥离此处皮肤,小心剔除皮下脂肪组织,用蒸馏水冲洗干净,在显微镜下观察,选取角质层完好的皮肤备用。采用 200  $\mu\text{m}$  微针(已在 75%酒精中浸泡 30 min,图 1)预处理离体小鼠皮肤时,保持微针针体与皮肤面垂直,沿微针阵列纵轴线施加压力 5 N(用 NK-10 指针推拉力计测定)并持续作用一定时间(3 min)后移开,处理后的皮肤用于药物体外透皮实验<sup>[8]</sup>。



**Figure 1** The scanning electron micrographs of micro-needles and micro-needles array of 100  $\mu\text{m}$  and 200  $\mu\text{m}$

## 结果

### 1 方法学考察

**1.1 龙胆苦苷标准曲线** 分别精密量取  $2.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的标准液 2、4、6、8、10 和  $20 \text{ } \mu\text{L}$  和  $0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的标准液 1、2、4、8、15 和  $20 \text{ } \mu\text{L}$  注入液相色谱仪, 测定并记录色谱峰面积。以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标进行线性回归, 回归方程为  $Y = 857\,633 X - 1\,099.53$ ,  $r = 0.999\,1$ 。结果表明, 龙胆苦苷进样量在  $0.25 \sim 50 \text{ } \mu\text{g}$  内, 进样量与峰面积有良好的线性关系。

**1.2 精密度**<sup>[9]</sup> 取供试品溶液, 连续进样 5 次, 检测指纹图, 并计算各共有峰的 RSD, 结果样品各共有峰的相对保留时间及相对峰面积的 RSD 均小于 3%, 符合指纹图谱研究技术的要求。

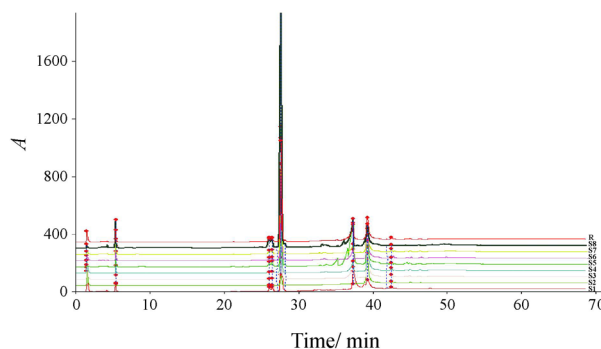
**1.3 稳定性**<sup>[10]</sup> 取供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 和 48 h 进样  $10 \text{ } \mu\text{L}$ , 按上述色谱条件检测指纹图谱, 记录峰面积, 结果各共有峰的 RSD 均小于 4.5%, 表明样品溶液放置 48 h 稳定。

### 2 小鼠皮肤透皮实验

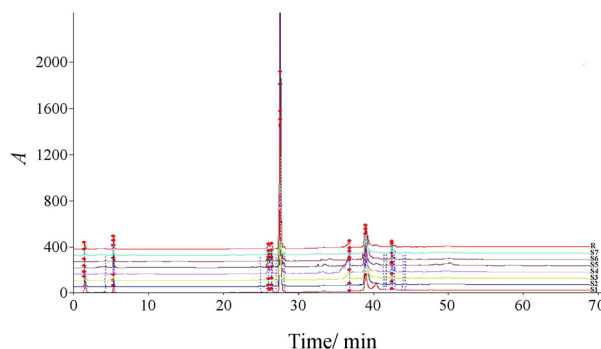
采用改进的 Franz 扩散装置进行体外透皮实验。将已经预处理的小鼠皮肤、微针条件下小鼠皮肤 (各取小鼠背部、腹部和颈部 3 个部位的皮肤分别实验), 分别夹在双室扩散池中间, 皮肤角质层面向供给池, 真皮层面向接受池 [有效渗透面积 ( $S$ ) 为  $1.32 \text{ cm}^2$ ], 以恒定的速度搅拌接受液, 供给池、接受池保持在  $(32 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$  恒温水浴; 秦艽溶液  $6 \text{ mL}$  作为供给液, 无水乙醇  $6 \text{ mL}$  作为接受液, 并以恒定的较慢速度搅拌 (模拟人体漏槽条件), 分别于 1、2、4、8、12、18 和 24 h 在接收池取样  $0.5 \text{ mL}$ , 并补给等量同温度的无水乙醇。同时按此方法, 在不加微针的条件下进行被动扩散作为体外透皮的阴性对照。取得的试样经孔径为  $0.22 \text{ } \mu\text{m}$  微孔滤膜后吸取  $10 \text{ } \mu\text{L}$ , 注入高效液相色谱仪, 以  $254 \text{ nm}$  为检测波长, 进行检测。

**2.1 小鼠背部皮肤透皮实验** 测得的秦艽复杂成分体系经小鼠背部皮肤被动透皮、微针条件下透皮及原药材的 HPLC 图谱, 分离较好、峰形较好, 以原药材的指纹图谱作为参照图谱, 导入国家药典委员会开发的中药指纹图谱软件系统研究版 (2004A)。经计算, 以 S1 为参照图谱, 利用中位数法进行多点校正生成对照图谱 R, 得到被动透过小鼠背部皮肤和微针条件下透过小鼠背部皮肤的秦艽复杂成分体系的 HPLC 指纹图谱与原液的 HPLC 指纹图谱的匹配图谱 (图 2、3、5、6、8、9 中 R 均为生成对照图谱; S1 为秦艽药材醇提液的样品 HPLC 图谱; S2~S8 分别为相对应的小鼠背部、腹部、颈部皮肤体外被动透皮及微

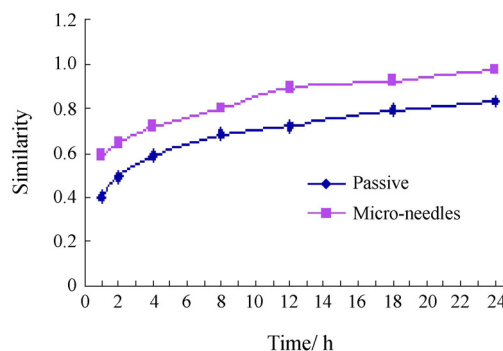
针条件下透皮在 1、2、4、8、12、18 和 24 h 时 HPLC 图谱; 时间窗 0.10; 生成对照的方法: 中位数及其与原液 (浓度为不超过高效液相色谱仪浓度范围内的最大浓度) 相似度曲线图。可见微针条件下其秦艽复杂成分体系透过背部皮肤给药接收液中秦艽复杂成分体系与原液相似度达到 90% 的时间 ( $T_{0.9}$ ) 为 18 h 时, 被动给药达到 80% (被动给药和微针条件下给药相比, 在 24 h 时接受池中药液与原液相似度都没有达到 90%, 因此以 80% 作为比较, 后面同理) 的时间 ( $T_{0.8}$ ) 为 24 h, 见图 2、3 和 4。



**Figure 2** After matching HPLC graph of *Gentiana macrophylla* complex components passive through the back skin of mice

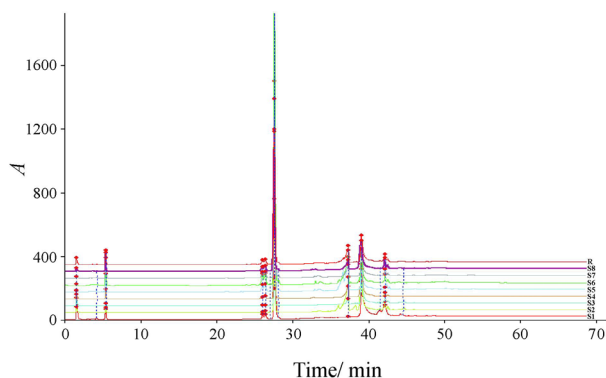


**Figure 3** After matching HPLC graph that *Gentiana macrophylla* complex components passive through the back skin of mice under the micro-needle conditions

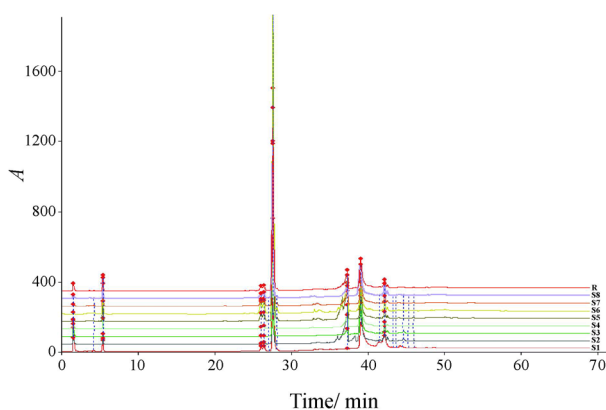


**Figure 4** The comparing of the similarity between the original liquid HPLC graph and HPLC graph that *Gentiana macrophylla* complex components system was on passive transdermal delivery and micro-needles transdermal delivery conditions at the back skin of mice

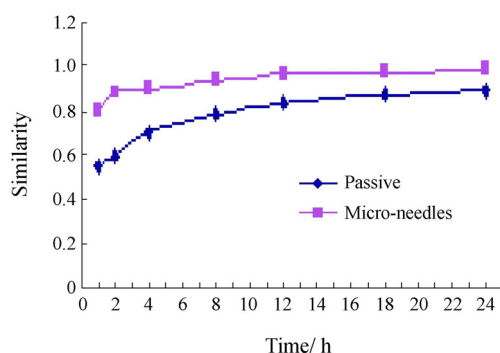
**2.2 小鼠腹部皮肤透皮实验** 将在上述实验方法下得到的 HPLC 指纹图谱处理同 2.1, 得到被动透过小鼠腹部皮肤和微针条件下透过小鼠腹部皮肤的秦艽醇提液复杂成分的 HPLC 指纹图谱与秦艽原液的 HPLC 指纹图谱的匹配图谱及其与原液相似度曲线图 (图 5、6 和 7), 可见微针条件下其秦艽复杂成分



**Figure 5** After matching HPLC graph of *Gentiana macrophylla* complex components passive through abdominal skin of mice



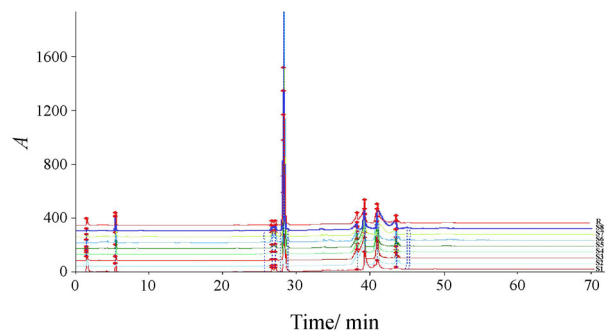
**Figure 6** After matching HPLC graph of *Gentiana macrophylla* complex components passive through abdominal skin of mice under the micro-needle conditions



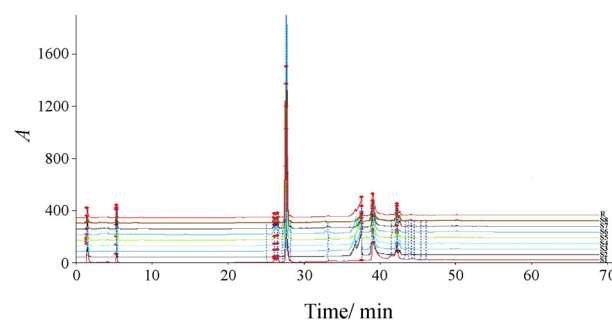
**Figure 7** The comparing of the similarity between the original liquid HPLC graph and HPLC graph that *Gentiana macrophylla* complex components system was on passive transdermal delivery and micro-needles transdermal delivery conditions at the abdominal skin of mice

体系透过腹部皮肤给药接收液中秦艽复杂成分体系与原液相似度达到 90%的时间为 4 h, 而被动给药的  $T_{0.8}$  是 8 h。

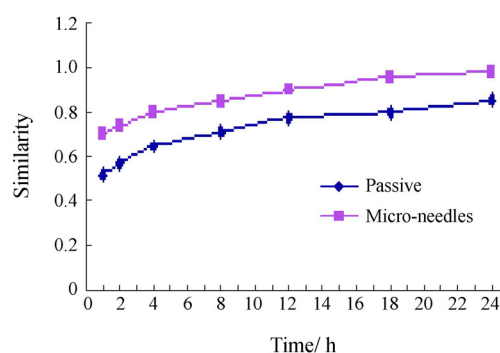
**2.3 小鼠颈部皮肤透皮实验** 将在上述实验方法下得到的 HPLC 指纹图谱处理同 2.1, 得到被动透过小鼠颈部皮肤和微针条件下透过小鼠颈部皮肤的秦艽醇提液复杂成分的 HPLC 指纹图谱与原液的 HPLC 指纹图谱的匹配图谱及其与原液相似度曲线图 (图 8、9 和 10), 可见微针条件下其秦艽复杂成分体系透



**Figure 8** After matching HPLC graph of *Gentiana macrophylla* complex components passive through neck skin of mice



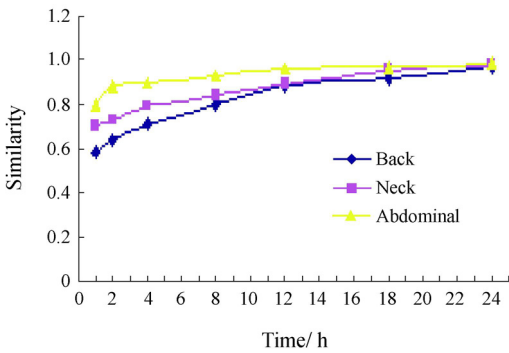
**Figure 9** After matching HPLC graph of *Gentiana macrophylla* complex components passive through neck skin of mice under the micro-needle conditions



**Figure 10** The comparison of the similarity between the original liquid HPLC graph and HPLC graph that *Gentiana macrophylla* complex components system was on passive transdermal delivery and micro-needles transdermal delivery conditions at the neck skin of mice

过颈部皮肤给药接收液中秦艽复杂成分体系与原液相似度达到 90% 的时间 ( $T_{0.9}$ ) 为 12 h, 而被动给药达到 80% 的时间 ( $T_{0.8}$ ) 是 18 h。

**2.4 透过成分与秦艽原液相似度比较** 秦艽复杂成分体系在微针条件下通过小鼠背部、腹部或颈部皮肤的透皮情况与原液相似度比较显示, 腹部皮肤的 ( $T_{0.9}$ ) 是 4 h, 颈部的 ( $T_{0.9}$ ) 是 12 h, 背部的 ( $T_{0.9}$ ) 是 18 h; 而被动给药腹部皮肤的 ( $T_{0.8}$ ) 是 8 h, 颈部的 ( $T_{0.8}$ ) 是 18 h, 背部的 ( $T_{0.8}$ ) 是 24 h。图 11 为微针条件下透过成分与秦艽原液相似度比较。

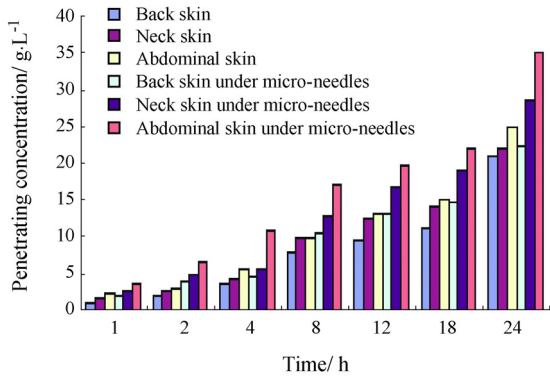


**Figure 11** The comparing of the similarity between the original liquid HPLC graph and HPLC graph that *Gentiana macrophylla* complex components system through the back, neck and abdominal skin of mice under micro-needles conditions

**2.5 渗透性增加程度比较** 经微针预处理的离体小鼠不同部位的皮肤渗透性增加或提高的程度可以用透过不同部位皮肤的秦艽复杂成分体系与原液相似度的差异来表示, 如表 1 所示 (其中 $\Delta$ 相似度表示微针条件下给药 HPLC 图与原液 HPLC 图的相似度和被动给药 HPLC 图与原液 HPLC 图的相似度之差), 同时发现, 在 24 h 时被动给药和微针条件下给药的透

皮情况与原液相似度基本在 83%~98.9%之间。

**2.6 透过量比较结果** 以秦艽主要成分龙胆苦苷为检测指标, 测定其峰面积, 以取样时间为横坐标, 小鼠背部、颈部、腹部皮肤在微针条件下透过的秦艽药液中龙胆苦苷的浓度为纵坐标, 得到浓度-时间的柱状图, 显示在相同的取样时间, 腹部皮肤的透过浓度最大, 说明腹部皮肤透过量最大, 其次是颈部皮肤, 最后是背部皮肤, 即表明腹部皮肤是微针透皮给药的相对理想部位 (图 12)。



**Figure 12** The comparing of gentiopicoside penetrating concentration at the the back, neck and abdominal skin of mice with and without micro-needles treatment

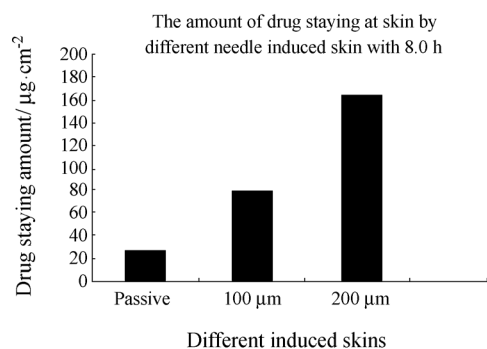
讨论

文献报道微针的长度对药物的渗透速率并无显著影响<sup>[8]</sup>, 但在预实验中发现, 在透皮实验相同时间点 (如 8 h) 处理皮肤, 测得龙胆苦苷的皮肤滞留量 200  $\mu\text{m}$  微针大于 100  $\mu\text{m}$  微针, 说明随着微针长度的增加在皮肤上形成的药物储库的能力越大 (图 13)。

皮肤是一个弹性体, 在受力结束后将沿受力方向的反方向弹性回缩, 所以微针处理皮肤时并不是

**Table 1** The comparison of the similarity between the original liquid HPLC graph and HPLC graph under passive transdermal delivery and micro-needles transdermal delivery conditions of *Gentiana macrophylla* complex components system through different parts of mouse skin

| Transdermal part |                     | t/h   |       |       |       |       |       |       |
|------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                  |                     | 1     | 2     | 4     | 8     | 12    | 18    | 24    |
| Back skin        | Micro-needles       | 0.581 | 0.640 | 0.713 | 0.799 | 0.886 | 0.922 | 0.970 |
|                  | Passive             | 0.400 | 0.492 | 0.581 | 0.680 | 0.721 | 0.793 | 0.830 |
|                  | $\Delta$ Similarity | 0.181 | 0.148 | 0.132 | 0.119 | 0.165 | 0.129 | 0.140 |
| Abdominal skin   | Micro-needles       | 0.800 | 0.886 | 0.900 | 0.936 | 0.964 | 0.970 | 0.989 |
|                  | Passive             | 0.551 | 0.596 | 0.701 | 0.788 | 0.835 | 0.875 | 0.891 |
|                  | $\Delta$ Similarity | 0.249 | 0.270 | 0.199 | 0.148 | 0.129 | 0.095 | 0.098 |
| Neck skin        | Micro-needles       | 0.705 | 0.731 | 0.796 | 0.845 | 0.898 | 0.957 | 0.977 |
|                  | Passive             | 0.515 | 0.570 | 0.646 | 0.710 | 0.777 | 0.801 | 0.856 |
|                  | $\Delta$ Similarity | 0.190 | 0.161 | 0.150 | 0.134 | 0.121 | 0.130 | 0.120 |



**Figure 13** The amount of drug staying at skin by different needle induced skin with 8.0 h

完全能刺入, 实际刺入的深度将减小。为了保证药物高的渗透性, 并且在微针刺入时不产生疼痛感, 微针只需要刺透皮肤角质层 ( $10\sim40\ \mu\text{m}$ ) 的药物透皮屏障, 就可达到目的。虽然微针的长度超过了  $40\ \mu\text{m}$ , 但因为皮肤的弹性回缩及部分角质层及活性表皮层随微针的刺入同时发生下陷, 所以  $200\ \mu\text{m}$  微针不会明显伤及真皮层, 如图 14 为  $200\ \mu\text{m}$  微针和  $100\ \mu\text{m}$  微针刺入皮肤角质层的电镜图。

据文献报道微针预处理皮肤的时间对药物的渗透有显著影响, 主要与微孔周围皮肤组织的弹性回缩程度有关, 微针刺入皮肤后所形成的通路是暂时性的, 移去微针后在一定时间内关闭, 不至于引起皮肤感染。微针刺入皮肤较长时间后, 微孔周围皮肤弹性回缩减慢, 为药物透过提供了有利的条件。若微针刺入皮肤作用时间较短, 则所形成的通路较快关闭, 药物渗透速率减小。经预实验, 最后选择微针的滞留

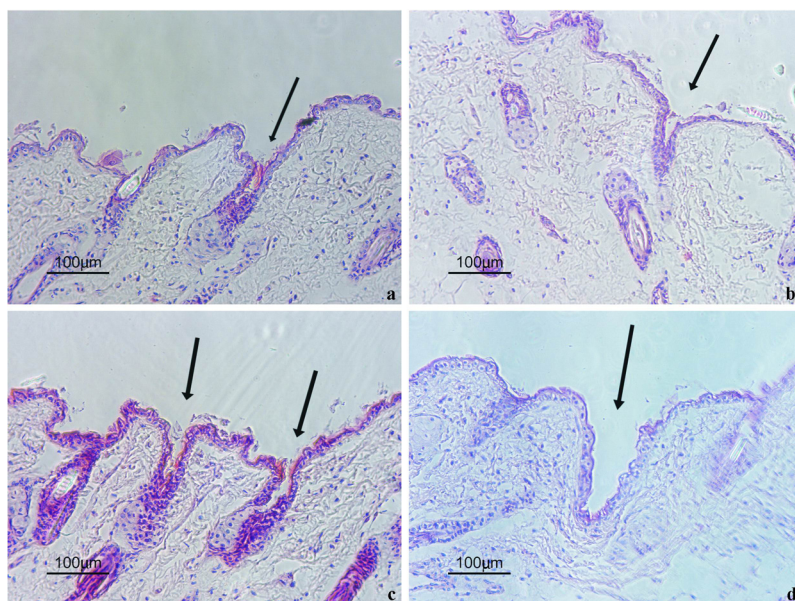
时间为 3 min。

微针预处理皮肤所施加力的大小对药物的渗透也有显著影响。当施加的力较小时, 不足以刺透角质层或刺入的深度比较浅, 微针所形成的孔径和深度相对较小, 从而药物渗透速率较小。只有微针受到足够的力量时, 才能使所形成的孔径和深度达到最大, 但当施加的力达到一定程度后, 药物的渗透速率达到平衡。经预实验发现, 在针形及对皮肤预处理时间相同的情况下, 施加 1、3、5 和 7 N 不同力量时, 随着力从 1 N 增加到 5 N, 微针对皮肤预处理所加的力越大, 药物的渗透速率越大, 且在力大于 5 N 时药物的渗透速率趋于平稳, 说明给予微针 5 N 的力时, 透皮效果最佳, 所以选择 5 N 的力对皮肤进行预处理。

根据文献<sup>[6, 8]</sup>报道, 在体外透皮实验中接受液一般选择生理盐水。本实验中的秦艽是用无水乙醇提取的, 研究的是中药秦艽复杂成分体系的透皮给药, 为使秦艽的复杂成分体系不会因为接受液不同而影响其溶解性等, 所以选取无水乙醇作为接受液; 同时考虑到无水乙醇是否会对实验结果产生影响, 预实验中分别用无水乙醇和生理盐水作为接受液进行小鼠体外透皮实验, 结果发现两者差异不大, 对于优选处方及寻找实验规律没有影响。

## 结论

被动给药和微针条件下透皮给药, 秦艽复杂成分绝大部分都能很好地透过皮肤角质层, 说明秦艽复杂成分体系通过透皮给药与内服复杂成分体系几



**Figure 14** Histological sections of hairless mouse abdominal skin: (a) and (b) pierced by  $100\ \mu\text{m}$  micro-needles, (c) and (d) pierced by  $200\ \mu\text{m}$  micro-needles

乎类同,说明微针亦然可以用于中药复杂成分的透皮给药,也证明了中医外治理论——“外治已同内治之理”的正确性。

在对微针条件下秦艽复杂成分从各个部位皮肤的透过量中比较发现,微针条件下通过腹部皮肤透皮给药其透过量明显大于背部和颈部皮肤,这可能与腹部皮肤角质层较薄有关,说明微针条件下通过腹部皮肤透皮给药能够相对显著提高中药多成分透皮给药的速率和程度。中医经常采用腹部的神阙穴透皮给药,本实验也证明了这种方法的独到性。

秦艽复杂成分体系被动透皮及微针条件下透脱离体小鼠不同部位皮肤 HPLC 图与原液 HPLC 图相似度的差异说明,经微针预处理的离体小鼠不同部位的皮肤渗透性相比被动透皮增加的程度不同,即腹部皮肤增加程度高于颈部皮肤,颈部皮肤高于背部皮肤,由此进一步推断可能与腹部皮肤角质层薄有关。

微针条件下通过各部位的  $T_{0.9}$  比被动给药的  $T_{0.8}$  小;在同一时间点微针条件下接受池中秦艽醇提液浓度大于被动透皮接受池中浓度;同一时间点相似度比较发现,微针条件下的接受池中秦艽复杂成分与原液相似度比被动给药大,说明微针对皮肤造成了极微小的可修复的通道,渗透性增加,阻力减小,可使药物分子能足量、快速地进入皮肤内。同时实验结果可见,微针条件下给药同被动给药相比与原液相似度有差别,但差别并不大,说明微针条件下透过皮肤的中药成分较被动给药略微复杂,推测可能是被动给药情况下难以进入皮肤的一些蛋白质类大分子,可能进入体内<sup>[11, 12]</sup>。这些微量的大分子中药成分及其分子量尚需进一步研究。

综上所述,微针条件下复杂成分中药的透皮给药,在不同部位上有一定的差异。微针可促进中药复杂成分的透皮给药,比被动给药更能提高透过药物的速率及透过量,极大地缩短透皮吸收时滞,提高生物利用度。说明复杂成分体系的中药结合微针,是中药透皮给药技术领域一种很好的释药技术。

## References

- [1] Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56: 581–587.
- [2] Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery [J]. *J Control Release*, 2007, 117: 227–237.
- [3] Verbann FJ, Bal SM, Van den Berg DJ, et al. Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin [J]. *J Control Release*, 2007, 117: 238–245.
- [4] Widera G, Johrson J, Kim L, et al. Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system [J]. *Vaccine*, 2006, 24: 1653–1664.
- [5] Park J, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2006, 23: 1008–1019.
- [6] Zhen XL, Liu T, Yang WJ, et al. Transdermal drug delivery using microneedle array of sinomenine hydrogel patch [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2010, 41: 892–896.
- [7] Cheng H, Yang WJ, Zhen XL, et al. Optimal electrical parameters of transdermal delivery of gentiana aqueous solution under the electroporation condition [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2009, 44: 1708–1712.
- [8] Wang YY, Zhao ZL, Wu JR, et al. HPLC Fingerprint of *Radix Gentianae Crassicaulis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2009, 40: 120–123.
- [9] Liu YF, Yang XW. HPLC fingerprint of chemical constituents of *Flos Farfarae* [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 510–514.
- [10] Yang YL, Yang JN, Hu M. Determination of the components of bitespiramycin by HPLC [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 1183–1186.
- [11] Ito Y, Hagiwara E, Saeki A, et al. Feasibility of microneedles for percutaneous absorption of insulin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 29: 82–88.
- [12] Li WZ, Huo MR, Zhou JP. Super-short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389: 122–129.