

# 青藤碱 PVA 膜中经皮吸收促进剂的选择\*

周莉玲<sup>1</sup>, 刘 强<sup>2</sup>, 李 锐<sup>1</sup>

(1 广州中医药大学, 广州 510405; 2 解放军广州医学高等专科学校, 510315)

**摘要:**以改进型 Franz 扩散池为经皮吸收研究装置, pH6.8 磷酸缓冲液为接收液, 裸鼠皮肤为实验皮肤, HPLC 法测定青藤碱含量, 采用均匀设计法从氮酮、丙二醇、油酸中选择适宜的经皮吸收促进剂及最佳配比。结果: 氮酮、丙二醇的含量分别为 6%、10% 时, 青藤碱有最大的经皮速率常数。氮酮与丙二醇以一定比例组成复合体使用时, 对青藤碱的经皮吸收有较好的促进作用。

**关键词:**青藤碱; 均匀设计法; 经皮吸收促进剂

中图分类号: R283.6, R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(1999)05-0003-03

## Selection of Transdermal Enhancers for Sinomenine in PVA Layer

ZHOU Li-ling, LIU Qiang, LI Rui

(Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510405)

**Abstract:** Using uniform design, the selection of transdermal enhancers for sinomenine from various proportion of azone, propylene glycol and oleic acid was studied using improved Franz cell for equipment of absorption study, pH 6.8 phosphate buffer as absorption solution, skin of hairless mice as experimental skin, HPLC for measuring the content of sinomenine. Result: the transdermal speed constant of sinomenine was the highest while the contents of azone and propylene glycol is 6% and 10%, respectively. The result indicates that a certain proportion of azone and propylene glycol can improve transdermal absorption of sinomenine.

**Key words:** sinomenine; uniform design; transdermal enhancer

经皮给药系统(Transdermal Therapeutic System, TTS 或 Transdermal Drug Delivery, TDD)可以绕过肝脏的首过效应及胃肠道的破坏, 维持稳定、持久的血药浓度, 提供可预定的和较长的作用时间, 降低药物毒性和副作用, 提高疗效, 减少给药次数, 使用方便。TDD 制剂, 对药物的理化性质有较严格的要求, 如适宜的溶解度与分子量, 较低的熔点, 恰当的分配系数及 pH 值等。事实上并非所有的药物都符合上述要求从而保证足够量药物进入体内。因此经皮吸收促进剂的研究成为 TDD 制剂研究中的重要内容。

青藤碱(sinomenine)是中药青风藤的镇

痛消炎有效成分, 具有抗炎、免疫抑制、抗心律失常等作用, 已有正清风痛宁片、盐酸青藤碱注射液, 毛青藤总碱片等制剂应用于临床, 作为国家中药保护品种已用于治疗风湿及类风湿性关节炎及心律失常等。由于青藤碱口服制剂生物利用度较低, 半衰期较短, 且需长时间口服给药, 因而进行其 TDD 研究极有意义<sup>[1]</sup>。本文报导利用裸鼠皮肤为实验屏障, 采用均匀设计法, 研究了经皮吸收促进剂的最佳组合比例, 为进一步研究青藤碱 TDD 制剂提供实验基础。

### 1 材料

青藤碱(药用, 广州白云山制药总厂提

\* 基金项目: 国家中医药管理局重点资助课题(95B131)

供),青藤碱对照品(中国卫生部生物制品药品检定所),甲醇(色谱纯,天津四友生物医学技术有限公司),聚丙烯酸酯压敏胶(药用,广州市化学工业研究所),聚乙烯醇 PVA1788(药用,广州南方化玻公司),氮酮(药用,广州化工助剂厂),油酸(分析纯,上海试剂一厂),乙醇,氯仿,磷酸二氢钾,磷酸氢二钾,氯化钠等均为分析纯。

LC10AT 高效液相色谱仪(日本,岛津);渗透扩散装置(中国药科大学提供);SHZ-82 型电热恒温水浴箱(江苏太仓医疗器械厂);多功能磁力搅拌器(安徽省天长恒运电器厂);SK-1 试管振荡混匀器(江苏医疗仪器厂);LD5-2A 离心沉淀机(北京医用离心机厂);医用低温冰箱(日本,三洋)。

BALD/c 裸鼠(中山医科大学实验动物中心)。

## 2 方法与结果

### 2.1 青藤碱体外分析方法的建立

**2.1.1 贮备液的配制** 精密称取干燥器内恒重 48h 的青藤碱对照品一定量,用稀硫酸溶液溶解,再用甲醇稀释,配制成浓度为 400.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$  的贮备液,精密吸取贮备液一定量,分别配制成浓度为 10.0、20.0、40.0、80.0、120.0、160.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$  的系列标准液。

**2.1.2 色谱条件** 色谱柱:Kromasil C<sub>18</sub> 柱,4.6mm $\times$ 250mm,流动相:甲醇:磷酸二氢钾(0.1mol/L)55:45,流速:1.0ml/min,检测波长:265nm,纸速:0.25mm/min,灵敏度:0.02Aufs。

**2.1.3 标准曲线的绘制** 精密吸取 1.0ml 不同浓度系列标准贮备液,移入带塞刻度试管中,于 40~50 C 水浴中挥干甲醇。精密加入接收液(pH6.8 磷酸盐缓冲液)5.0ml,用氢氧化钠溶液调 pH 值至碱性,精密加入氯仿 5.0ml,密塞振荡混匀 30s,4000rpm 离心 15min,精密吸取 4.5ml 氯仿层,于 40~50 C 水浴中用氮气吹干氯仿,加入甲醇 100 $\mu\text{l}$  溶解,取 10 $\mu\text{l}$  进样,进行色谱分析,以样品浓度

为横坐标,峰面积积分为纵坐标,进行线性回归,并绘制标准曲线。得到标准曲线为  $Y=595x+18131$ , $r=0.9990$ 。

**2.1.4 天内萃取回收率试验** 精密吸取 1.0ml 浓度为 40.0 $\mu\text{g}$  的青藤碱标准贮备液,于 40~50 C 水浴中挥干甲醇。按 2.1.3 项下操作(自“精密加入接收液 5ml……”开始),在同一天不同的时间内提取、测定;同时取未经提取处理的 40.0 $\mu\text{g}$  青藤碱标准贮备液不经萃取直接进行色谱分析。按公式 1 计算天内回收率。公式 1 回收率= $A_c/A_0\times 100\%$  式中, $A_c$ :经提取后试液的峰面积积分值; $A_0$ :未经提取试液的峰面积积分值。以 pH6.8 磷酸缓冲液为接收液的天内回收率为 94.63 $\pm$ 4.90(%)( $n=3$ )。

**2.1.5 天间萃取回收率试验** 精密吸取 1.0ml 浓度为 40.0 $\mu\text{g}$  的青藤碱标准贮备液,于 40~50 C 水浴中挥干甲醇。按 2.1.3 项下操作(自“精密加入接收液 5ml……”开始),分别在 3d 内提取、测定;同时取未经提取处理的 40.0 $\mu\text{g}$  青藤碱标准贮备液不经萃取直接进行色谱分析。按公式 1 计算天间回收率。以 pH6.8 磷酸缓冲液为接收液的天间回收率(%)为 90.30 $\pm$ 3.30( $n=3$ )。

### 2.2 经皮吸收试验

**2.2.1 皮肤的处理** 裸鼠(18~20g)处死后直接取腹部皮肤,仔细剥离皮下脂肪层,置于生理盐水中于 -20 C 冷冻保存,实验前自然解冻,于 1 周内进行实验。

**2.2.2 经皮吸收扩散装置** 经皮吸收扩散装置由上下两只筒状玻璃管对合而成,夹于玻璃管间的皮肤将其分成上下两室。上室为扩散室,下室为接受室,在接受室的底部连有一个取样管,供取样、补充接收液和排除气泡用,扩散室和接受室直径 1.6cm,渗透面积为 2.01cm<sup>2</sup>,实验中以潜水式多功能电磁搅拌器维持接受室动态环境,实验维持 32 C 经皮渗透条件。

**2.2.3 经皮吸收实验方法**<sup>[2]</sup> 将青藤碱贴

片贴于预处理动物皮肤,注意结合紧密勿有气泡,然后固定在渗透扩散装置的扩散室与接受室之间,青藤碱贴片的背衬层面向扩散室。在接受室中注入接收液 17.0ml,液面恰与皮肤内层接触,开动电磁搅拌器和恒温水浴,保持恒速搅拌(约 200rpm)和恒温,在设定时间取样 5.0ml 置具塞试管中,每次取样后均补加相同体积的新鲜接收液并排除接受室中的气泡,样液按照 2.1.3 项下操作(自“用氢氧化钠溶液调 pH 值至碱性……”开始),进行色谱分析,在测得的峰面积标准曲线上求出相应的药物浓度,按公式 2 计算累积渗透量(Q)。公式 2  $Q = (C_n \times 17 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5) / A$  式中:  $C_n$ : 第  $n$  个取样点测得的药物浓度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ );  $C_i$ : 第  $i$  个取样点测得的药物浓度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ );  $A$ : 渗透面积( $\text{cm}^2$ )。以累积渗透量  $Q$  对时间  $t^{1/2}$  进行线性回归所得方程即为 Higuchi 方程( $Q = Jt^{1/2} + B$ ), 所得斜率  $J$  即为经皮速率常数( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ )。

**2.3 青藤碱 PVA 膜的制备** 精密称取处方量青藤碱及处方量的聚乙烯醇(PVA)、经皮吸收促进剂,置于适量体积分数为 70% 的乙醇中,加热回流使溶解,铺膜、烘干,贴膜,用流涎工艺涂布压敏胶后,与背衬层和保护层复合即得。

**2.4 经皮吸收促进剂的选择** 采用均匀设计<sup>[3]</sup>,以氮酮( $X_1$ )、丙二醇( $X_2$ )、油酸钠( $X_3$ ) 3 种促进剂的 5 种不同浓度进行试验,计算每次试验的经皮速率常数( $J$ ),水平安排如表 1,每次试验的 Higuchi 方程和经皮速率常数  $J$  见表 2。将表中各因素的各水平对经皮速率常数  $J$  进行回归,得多元回归方程为

$$Y = 132.90 + 4.59x_1 + 3.82x_2 - 2.05x_3$$

$$r = 0.9943 \quad F = 29.46 \quad S = 4.40$$

根据回归方程,计算优化条件为:

$$x_1 = 6\% \quad x_2 = 10\% \quad x_3 = 0\%$$

按优化条件,计算  $Y$  值(或  $J$ ), 得  $Y = 198.64$ 。对优化条件进行验证,按优化条件制备 3 批 PVA 膜,按前法测定分别得  $Q_1 = 193.35t^{1/2}$

$- 76.8$ ,  $Q_2 = 194.56t^{1/2} - 67.36$ ,  $Q_3 = 199.36t^{1/2} - 77.45$ , 得平均速率常数  $J$  为  $195.76\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ 。实验结果与预测结果基本一致。

表 1 因素和水平

No	factor		
	$X_1(\%)$	$X_2(\%)$	$X_3(\%)$
1	0	1	0
2	1	4	1
3	3	6	3
4	5	8	5
5	6	10	6

表 2 Higuchi 方程和青藤的  $J$ 

No	因素			方程	$J$
	$X_1(\%)$	$X_2(\%)$	$X_3(\%)$		
1	0	4	3	$Q = 144.72t^{1/2} - 136.53$	144.72
2	1	8	0	$Q = 165.69t^{1/2} - 112.06$	165.69
3	3	1	5	$Q = 138.23t^{1/2} - 76.21$	138.23
4	5	6	1	$Q = 178.32t^{1/2} - 135.61$	178.32
5	6	10	60	$Q = 186.35t^{1/2} - 96.77$	186.35

### 3 讨论

经皮吸收促进剂的应用是促进药物经皮肤进入体内的重要的药剂学方法,是 TDD 研究的重点之一。氮酮、油酸、丙二醇是较常用的 3 种经皮吸收促进剂。其中氮酮是 1976 年美国 Nelson 研究开发公司从一系列 N-烃基氮杂环酮类化合物中第一个专门作为皮肤渗透促进剂而研制开发的化合物,用量少,对皮肤的毒性、刺激性都很低,是目前公认的一种优良的渗透促进剂。

本研究结果表明,当氮酮:丙二醇(6:10),PVA 膜层青藤碱的渗透速率常数有最大值,提示丙二醇可能促进药物渗入角质层从而促进氮酮的渗透作用。

参考文献:

- [1] 周莉玲,李锐,周华,等. 青藤碱制剂药动学相关性研究[J]. 中成药,1996,18(9):1
- [2] 孙国庆,平其能,刘国杰,等. 促进剂对青蒿琥酯体外经皮渗透的影响[J]. 中国药科大学学报,1996,27(6):345
- [3] 王鹏,王玉珠,沈建民. 均匀设计及其在药学中的应用[J]. 沈阳药学院学报,1989,41(4):297

(收稿日期:1998-09-21)