

DOI:CNKI:11-3495/R.20110314.0939.000

· 工艺与制剂 ·

复方蟾酥镇痛巴布膏剂体外透皮吸收研究

林桂涛*, 盛华刚, 张超, 胡乃何
(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 目的:探讨复方蟾酥镇痛巴布膏剂中药物透皮吸收的动力学模式及氮酮对药物透皮吸收的影响,以提高复方蟾酥镇痛巴布膏剂的疗效;方法:采用体外扩散池法,以复方蟾酥镇痛巴布膏剂中华蟾酥毒基、脂蟾毒配基的经皮渗透量为指标,模拟二者透皮吸收的动力学方程式。结果:加入氮酮能够显著增加华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的吸收量和吸收速度。氮酮加入量的不同,对二者的吸收速度和吸收量及动力学方程亦不同。结论:复方蟾酥镇痛巴布膏剂中加入 5% 的氮酮能够显著增加华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的吸收速度和吸收量

[关键词] 巴布膏剂;透皮吸收;氮酮;华蟾酥毒基;脂蟾毒配基

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0001-03

Study on *in vitro* Transdermal Absorption of Fufang Chansu Zhengtong Cataplasm

LIN Gui-tao*, SHENG Hua-gang, ZHANG Chao, HU Nai-he
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** Study the dynamics mode of transdermal absorption of Fufang Chansu Zhengtong (CSZT) cataplasm and the effect of azone on transdermal absorption in order to improve the effect of CSZT cataplasm. **Method:** Using Franz diffusion pool, with the penetration amounts of cinobufagin and resibufogenin in CSZT cataplasm at different times as the index, a michaelis-menten kinetics mode about transdermal absorption was obtained. **Result:** Azone could significantly improve the absorption rate and the absorbing capacity of cinobufagin and resibufogenin across the mice skin. The two components presented different absorption rate, absorbing capacity and mode of dynamics with different azone. **Conclusion:** Azone at 3% can remarkably increase the absorption rate and the absorbing capacity of cinobufagin and resibufogenin across the mice skin.

[Key words] cataplasm; transdermal absorption; azone; cinobufagin; resibufogenin

复方蟾酥镇痛巴布膏剂是由蟾酥、延胡索等药物制成的巴布膏剂,具有活血化瘀、消肿止痛的功

能,主要用于癌痛的治疗。为了保证制剂的有效性和安全性,作者采用体外扩散池法,以制剂中君药蟾酥中华蟾酥毒基、脂蟾毒配基的透皮吸收量为指标,探讨透皮吸收促进剂氮酮对 2 种成分透皮吸收的影响,以及药物透皮吸收动力学的模式,观察药物在皮肤中的滞留情况。

1 材料

改良 Franz 扩散池(自制),BS-110S 型电子天平,LC-10A 高效液相色谱仪(岛津公司)。

[收稿日期] 20110106(014)

[基金项目] “十一五”重大新药创制(2009ZX09301-013);山东省自然科学基金(ZR2009CM006)

[通讯作者] 林桂涛,教授,从事中药新制剂新技术的研究, Tel:13606376578, E-mail:linguitaoli@sohu.com

[网络出版时间] 2011-03-14 09:39

氮酮(浦和浦西化工厂),华蟾酥毒基对照品(中国药品生物制品检定所批号 803-9202),脂蟾毒配基对照品(中国药品生物制品检定所批号 0718-9205),所用试剂均为分析纯或色谱纯。

昆明种小鼠,购于山东中医药大学试验动物中心。

2 方法与结果

2.1 供试巴布膏的制备 按成型工艺确定的方法,在甘油和丙二醇的混合保湿剂中加入设计量的氮酮,使氮酮占总膏体的质量分数分别为 0,1%,3%,5%,制得不同氮酮含量的巴布膏。

2.2 离体皮肤的制备 将体重 18~22 g 的小鼠脱颈椎处死,迅速将其背部毛用剃须刀剃净,剥离背部皮肤并除去皮下脂肪、血管,用蒸馏水反复冲洗至净,再用生理盐水冲洗数遍,置生理盐水中冷藏备用,3 d 内使用。

2.3 接收液中华蟾毒配基和脂蟾毒配基 HPLC 测定^[1] 色谱条件:Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 200 mm,5 μm),流动相乙腈-水(50:50),检测波长 296 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹。

线性关系考察:分别吸取华蟾毒配基对照品溶液(0.103 g·L⁻¹),脂蟾毒配基对照品溶液(0.102 g·L⁻¹)10,40,100,500,1 000 μL,分别置 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,精密吸取 20 μL,注入高效液相色谱仪,测定峰面积,以对照品质量浓度(g·L⁻¹)对峰面积进行线性回归,结果回归方程分别为:

$$\text{华蟾毒配基 } Y = 394.47 \times X + 6.15 \quad (r = 0.9875)$$

$$\text{脂蟾毒配基 } Y = 642.40 \times X - 23.19 \quad (r = 0.9798)$$

说明华蟾酥毒基、脂蟾酥配基在考察的质量浓度范围内呈较好的线性关系。

2.4 透皮吸收试验^[2] 采用改良 Franz 装置(接受池体积为 12.0 mL,接受池有效接触面积为 2.27 cm²),固定装置,在接受室中加入预温 37 ℃ 的生理盐水。于冰箱中取出离体鼠皮,以生理盐水洗净,用滤纸吸干表面水分,将同等面积的供试巴布膏贴于皮肤角质层面,然后将其夹在接受室与供给室之间,贴药面朝向供给室,皮肤面朝向接受室。然后置于温度 37 ℃ ± 0.5 ℃ 超级恒温水浴中,电磁恒速搅拌,搅拌速度 100 r·min⁻¹。分别于 2,4,6,8,12,24 h 取出全部接受液,同时立即补充同体积预温 37 ℃ 的生理盐水。接受液蒸干,残渣用甲醇溶解并定容

至 1 mL,作为供试品溶液,进样测定。按下列公式计算累积渗透量:

$$Q = C_n V / A \quad C_n = C_2 + C_4 + \dots + C_j$$

式中 Q 为累积渗透量, A 为接受池面积, V 为接受液体积, j 为接受液取样时间。不同氮酮加入量的样品华蟾酥毒基和脂蟾毒配基不同时间的累积渗透量见表 1,累积渗透量与时间关系的方程式见表 2,累积渗透量与时间的关系见图 1。

表 1 华蟾毒配基与脂蟾毒配基 24 h 累积渗透量 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$

氮酮 / %	t/h					
	2	4	6	8	12	24
0	0.082	0.214	0.415	0.600	0.781	0.865
1	0.119	0.346	0.579	1.173	1.928	5.803
3	0.127	0.710	1.343	2.384	3.298	5.440
5	0.132	0.832	1.624	2.672	3.987	4.821

注:累积渗透量是指华蟾酥毒基和脂蟾毒配基渗透量之和。

表 2 华蟾毒配基与脂蟾毒配基透皮释药方程

氮酮 / %	华蟾毒配基与脂蟾毒配基释药方程	R^2
0	$Q = 0.3512 \ln t - 0.187$	0.9481
1	$Q = 0.2648 t - 0.8138$	0.9786
3	$Q = 0.2402 t - 0.0244$	0.9639
5	$Q = 2.0657 \ln t - 1.6537$	0.9571

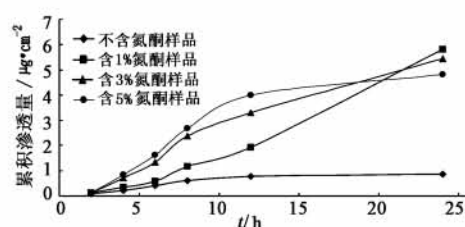


图 1 复方蟾酥镇痛巴布膏经皮渗透曲线

由以上试验结果可以看出:①复方蟾酥镇痛巴布膏剂中加入氮酮可以显著的提高华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的透皮吸收速度和透皮吸收量;②氮酮的加入量不同,2 种成分的透皮吸收速度和吸收量以及透皮吸收动力学方程式亦不同,氮酮加入量为 1%,3% 时,透皮吸收动力学模式相同,透皮吸收量与时间表现为一级动力学模式,但氮酮加入量为 1% 时,透皮吸收有滞后现象,即开始时吸收速度和吸收量均较小,而 12 h 后吸收速度及吸收量显著提高,显然此不利于治疗。氮酮加入量为 3% 时,华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的透皮吸收表现出了较好的行

为。氮酮加入量为5%时,透皮吸收速度较快,时间的在12 h之内2种成分的吸收量剂吸收速度均为最大。

2.5 皮肤对华蟾酥毒基、脂蟾毒配基的滞留作用
透皮试验结束后,取下有效扩散皮肤,用生理盐水反复冲洗,以吸水纸吸干,用剪刀剪碎,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇50 mL,称重,超声处理30 min,放冷,称重,加甲醇补足减失的质量,滤过,取续滤液25 mL,蒸干,用甲醇溶解并定容至5 mL,测定。见表3。

表3 华蟾毒配基与脂蟾毒配基在皮肤中的滞留量

氮酮/%	总蓄积量/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
0	7.983
1	9.742
3	11.169
5	14.029

注:蓄积量单位为每克皮肤中所含华蟾毒配基与脂蟾毒配基的量。

由试验结果可知,华蟾毒配基与脂蟾毒配基在皮肤中有一定贮留,且随氮酮用量的增加,华蟾酥毒基、脂蟾毒配基在皮肤中的滞留量也增加。

3 讨论

蟾酥为复方蟾酥镇痛巴布膏剂的君药,是镇痛的主要药物。华蟾酥毒基和脂蟾毒配基是蟾酥镇痛的主要成分,因此测定复方蟾酥镇痛巴布膏剂中华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的透皮吸收情况能够反映出复方蟾酥镇痛巴布膏剂的药效性质。较快的吸收速度和较大的吸收量表明有较好的疗效。

资料显示^[4]华蟾酥毒基和脂蟾毒配基在水中的表观溶解度(pH 7.0)分别为51.85,76.29 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。本制剂中蟾酥的量为12 mg/贴(7 cm × 10 cm),蟾酥中华蟾酥毒基、脂蟾毒配基的质量分数分别为4.21%和2.36%(二者的总量为6.57%)。供试验用的制剂(2.27 cm^2)中蟾酥含量为0.39 mg,华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的量分别16.42,9.20 μg 。因此试验中采用生理盐水作为接受液(12 mL)能够满足

二者溶解的需要,选择生理盐水为接受液是合理的。

制剂中加入氮酮能够显著增加华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的透皮吸收速度和吸收量。加入量的不同对成分透皮吸收的动力学模式有不同的影响。资料显示氮酮促进透皮吸收作用起效缓慢,药物透过皮肤的时滞可在2~10 h^[3]。本试验结果表明,时滞作用的产生与否与氮酮的用量有关,本制剂中氮酮用量为1%时,产生较明显的时滞,用量大于1%后,时滞不明显。

氮酮不仅能够增加华蟾酥毒基和脂蟾毒配基的透皮吸收,而且亦能增加其在皮肤中滞留量,且滞留量与氮酮的用量呈正相关。但当用量大于5%时,由于成分在皮肤中滞留的太多而影响到华蟾酥毒基和脂蟾毒配基从皮肤中向接受液中的转移,而使其在后12 h的转移到接受液中的量显著小于前12 h。此与氮酮用量为3%时有显著的不同。

在本实验中,透过皮肤的药物量和滞留于皮肤中的药物量在在体时均能够通过皮肤中的血管吸收而进入血液循环,因此,本实验中的透过量和在皮肤中的滞留量之和越大,说明在体吸收的量可能越多。以此计算24 h内,2种成分在不同氮酮加入量(0%,1.0%,3.0%,5.0%)的制剂中吸收率分别为34.54%,60.68%,64.83%,73.58%。由此可确定,本制剂中氮酮加入量为5%。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2005:266.
- [2] 林桂涛,齐红,盛华刚.乳康巴布膏体外透皮吸收研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(3):16.
- [3] 崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2007:472.
- [4] 刘丹,奉建芳.蟾酥中3种蟾毒配基组合物的表观溶解度和表观油水分配系数的测定[J].中国中药杂志,2008,33(11):1256.

[责任编辑 全燕]