

· 工艺与制剂 ·

雷公藤微乳凝胶释药性能研究

管咏梅, 赵益, 陈丽华, 王森, 朱卫丰*, 刘红宁

(江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 对雷公藤微乳凝胶的体外释药性能进行考察。方法: 采用扩散池法, 分别以半透膜和小鼠皮肤为透过介质, 考察雷公藤微乳凝胶的透皮性能和释药速率。结果: 雷公藤微乳凝胶体外释药规律以一级模型拟合较好, 透皮速率约为 $2.6 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结论: 雷公藤微乳凝胶中雷公藤甲素的体外透皮速率小于体外释放速率, 表明该制剂属于缓释制剂。

[关键词] 微乳凝胶; 透皮性能; 释药速率

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0001-03

Study on Drug Releasing Property of Triptolide Microemulsion Gel *in Vitro*

GUAN Yong-mei, ZHAO Yi, CHEN Li-hua, WANG Sen, ZHU Wei-feng*, LIU Hong-ning

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the drug-releasing efficiency of triptolide microemulsion gel *in vitro*.

Method: Franz diffusion cell was used to investigate the percutaneous absorption of the triptolide with semipermeable membrane and mice skin as the percutaneous barrier. **Result:** The experimental equation fitting for drug release characteristics of triptolide microemulsion gel was the first-order model *in vitro*, and the percutaneous speed was $2.6 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. **Conclusion:** The transdermal speed of triptolide was less than the drug-releasing speed in triptolide microemulsion gel; triptolide microemulsion gel was the controlled releasing preparation.

[Key words] microemulsion gel; percutaneous permeability; the drug release rate

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. F 系卫矛科植物, 临床治疗类风湿性关节炎 (RA) 疗效显著, 被推荐为 RA 治疗的首选药物^[1], 其主要成分雷公藤甲素 (triptolide) 被认为是最主要的抗炎和免疫抑制成分之一^[2]。雷公藤口服制剂毒副作用严重^[3], 为

克服其不良反应, 并保证其疗效, 本课题组将雷公藤制成外用制剂雷公藤微乳凝胶, 经药效试验表明, 该制剂具有显著的镇痛、抗炎、抗类风湿性关节炎的作用。本文对微乳凝胶的体外释药性能进行了研究。

1 材料

雷公藤甲素 (中国药品生物制品检定所, 批号 111567-200502); 雷公藤提取物 (桂林三棱生物制药有限公司, 批号 060702), 雷公藤微乳凝胶 (以油酸、吐温、乙醇、水、卡波姆、三乙醇胺等为辅料制备而成, 批号 071108, 071109, 071110, 含雷公藤甲素 $0.22 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$); 双蒸水 (试验室自制)。

雄性昆明种小鼠体重 20 ~25 g, [动物合格证号 SCXK(赣) 2005-0001] 由江西医学院动物室提供。

Agilent1200 高效液相色谱仪; HF-6A 多头磁力搅拌器 (常州国华电器有限公司)。

[收稿日期] 20100701(002)

[基金项目] 十一五重大新药创制项目 (2009ZX09310-005); 江西省教育厅科学技术研究平台建设资助项目 (赣教技字 [2005] 02); 2008 年江西省卫生厅课题 (2008A067)

[第一作者] 管咏梅, 博士, 讲师, 从事中药新剂型与新技术研究, E-mail: guanym2008@163.com

[通讯作者] * 朱卫丰, 博士, 教授, 研究方向: 中药新剂型, Tel: 0791-7119011, Fax: 0791-7118658, E-mail: zwflady@163.com

2 方法

2.1 雷公藤甲素的测定^[4]

2.1.1 色谱条件 色谱柱 Hypersil ODS 柱 4.6 mm × 250 mm, 5 μm (大连依利特公司); 柱温

30 ; 检测波长 218 nm; 流动相甲醇-水 (40:60); 流速 1 mL·min⁻¹。在上述色谱条件下, 雷公藤甲素与其他组分均能达到基线分离, 且空白基质无干扰 (图 1)。

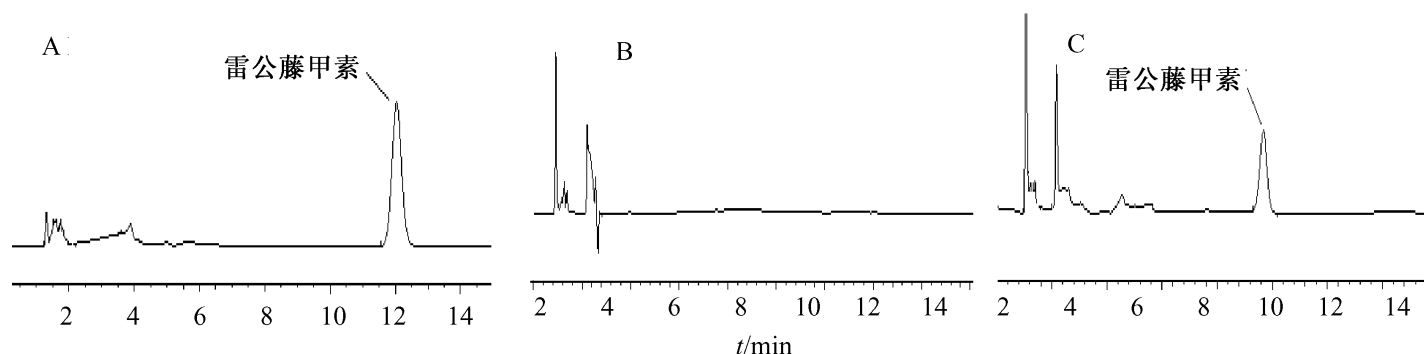


图 1 雷公藤甲素测定 HPLC

A. 对照品; B. 空白基质; C. 样品

2.1.2 线性关系考察 取雷公藤甲素对照品适量, 精密称定, 精密加甲醇溶解并定容至 50 mL 量瓶中, 配成 50 mg·L⁻¹ 的储存液, 分别精密量取 0.2, 0.4, 0.6, 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL 定容于 10 mL 量瓶中, 配成 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg·L⁻¹ 的系列溶液, 进样 20 μL, 以峰面积 A 为纵坐标, 对照品质量浓度 C (mg·L⁻¹) 为横坐标, 得回归方程 $A = 57.068C - 2.5334$, $r = 0.9999$ 。表明雷公藤甲素在 1 ~ 30 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.2 雷公藤微乳凝胶释放速率测定 采用改进的 FRANZ 扩散池, 以半透膜模拟皮肤, 将半透膜固定于释放池与接受池之间, 扩散池的有效渗透面积为 0.95 cm², 于接受池中准确加入 5 mL 接受液 50% 甲醇生理盐水 (注意使接受液与半透膜紧密接触), 置于 (37 ± 1) 的恒温水浴中, 保持恒速搅拌 (转速 300 r·min⁻¹)。将 1 mL 微乳凝胶加入释放池, 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 取样 1 mL, 同时补充接受液 1 mL, 取续滤液作为供试品溶液, 按雷公藤甲素 HPLC 测定方法测定供试品中雷公藤甲素的含量, 计算雷公藤微乳凝胶的溶出率。

2.3 透皮速率测定 采用改进的 FRANZ 扩散池, 取小鼠鼠皮, 固定于释放池与接受池之间, 扩散池的有效渗透面积为 0.95 cm², 于接受池中准确加入接受液 5 mL (注意使接受液与鼠皮紧密接触), 置于 (37 ± 1) 的恒温水浴中, 保持恒速搅拌 (转速 300 r·min⁻¹)。取雷公藤微乳凝胶 1 mL 加入释放池, 分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 取样 1 mL, 同时补充接受液 1 mL, 取续滤液作为供试品溶液, 按雷公藤甲素含量测定方法测定供试品液中雷公藤甲素的含量, 并根据公式 $Q = (VC_n + C_i V) / A$ 计算累积透

过量。

3 结果

3.1 释放速率见表 1。

表 1 雷公藤微乳凝胶不同时间段雷公藤甲素累积释放度 (n=6)

t/h	平均累积释放度 / %	标准偏差
0.5	0.9	0.08
1	15.1	1.74
2	33.2	3.62
4	49.7	5.04
6	64.3	2.80
8	76.6	2.87
12	86.2	2.62
24	97.6	2.63

分别采用零级模型、一级模型、Higuchi 模型、Ritger-Pappas 模型、Weibull 模型对雷公藤微乳凝胶各时间点累积释药率进行数学处理, 求回归方程, 结果见表 2。从拟合曲线 R² 值大小可以看出, 雷公藤微乳凝胶体外释药规律以一级模型拟合较好。

表 2 各时间段累积释药数学方程

拟合方式	拟合方程	R ²
零级	$F(t) = 0.0377t + 0.2589$	0.7258
一级	$\ln[1 - F(t)] = -0.1135t - 0.662$	0.9935
Higuchi 方程	$F(t) = 4.6805t^{1/2} + 0.1545$	0.9385
Ritger-Pappas 方程	$\ln F(t) = 0.5981nt - 1.895$	0.7743
Weibull 方程	$\ln\{-\ln[1 - F(t)]\} = 0.9465\ln t - 1.9645$	0.9399

3.2 透皮速率见表 3。

从上述试验结果可以看出, 雷公藤微乳凝胶的透皮速率约为 2.6 μg·cm⁻²·h⁻¹。

表 3 雷公藤微乳凝胶中雷公藤甲素累积透过量($\bar{x} \pm s, n=6$)
 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$

t/h	第 1 批 (071108)	第 2 批 (071109)	第 3 批 (071110)
1	1.02 ±0.96	1.78 ±0.89	1.43 ±1.05
2	3.44 ±1.45	4.25 ±1.14	4.69 ±0.72
4	7.58 ±1.63	8.86 ±1.52	8.56 ±1.27
6	13.13 ±0.89	12.91 ±1.96	13.92 ±1.18
8	20.16 ±2.15	22.96 ±0.76	24.73 ±0.49
10	28.34 ±2.33	28.59 ±0.62	30.68 ±2.10
12	34.02 ±1.85	35.14 ±2.13	33.32 ±0.67
24	59.7 ±1.73	60.85 ±1.45	63.33 ±1.85

表 4 雷公藤微乳凝胶体外经皮渗透动力学方程

No.	方程	r	透皮速率 $/ \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
1	$Q=2.6346t-1.1412$	0.9935	2.6346
2	$Q=2.6492t-0.2696$	0.9927	2.6492
3	$Q=2.7376t-0.3448$	0.9934	2.7376

4 讨论

4.1 接收液的选择 雷公藤甲素(triptolide, TP) 是一种环氧二萜类化合物, 被认为是雷公藤的主要活性成分, 同时也是雷公藤毒性作用的主要成分。由于雷公藤甲素在雷公藤提取物中的含量较低, 只有选择合适的接受液才能保证在试验中能够测出雷公藤甲素的含量, 用以反映雷公藤微乳的透皮速度, 同时又能最大程度地模拟生理条件。

由于雷公藤甲素脂溶性较强, 不溶于水, 能溶于甲醇、乙醇, 试验中, 选用了 2 种接受液: 生理盐水^[5]和 50% 甲醇生理盐水^[6]。预试验结果表明, 雷公藤凝胶在 50% 甲醇生理盐水中透过性较好, 本试验选 50% 的甲醇生理盐水作为接受液。

4.2 雷公藤微乳凝胶体释药行为分析 将雷公藤微乳凝胶的体外释放度与体外透皮释放行为进行比较, 可以判断该制剂的控释类型, 结果见图 2。由图可以看出, 雷公藤微乳凝胶中雷公藤甲素的体外透皮速率小于体外释放速率, 表明该制剂属于皮肤控释型, 即皮肤是药物透皮吸收的限速屏障。

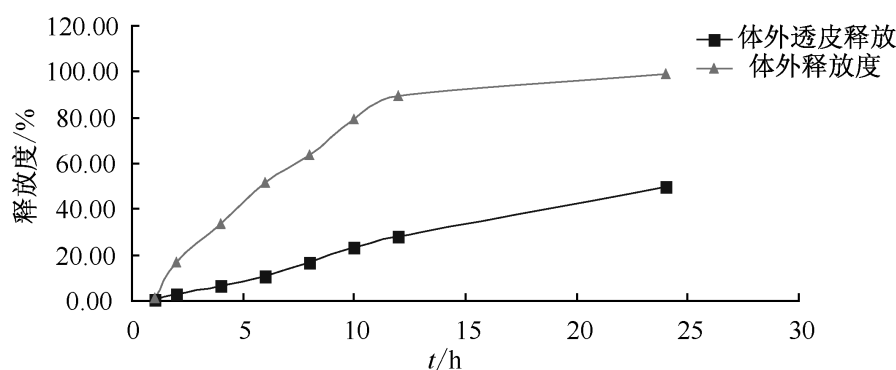


图 2 雷公藤微乳凝胶体外释放度与透皮释放速率比较

[参考文献]

- [1] 吴柏林. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的机理探要 [J]. 实用中医内科杂志, 2003, 17(3): 150.
- [2] Qiu D, Kao P N. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook f [J]. Drug R D, 2003, 4: 1.
- [3] 孙新, 张素敏, 田春华, 等. 雷公藤及其安全性 [J]. 中国新药杂志, 2001, 10(7): 539.
- [4] 李燕, 刘新. RP-HPLC 测定雷公藤甲素外用凝胶中雷公藤甲素的含量 [J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(7): 862.
- [5] 翁婷. 雷公藤微乳凝胶剂体外透皮和药效学初步研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.
- [6] 陈凌云, 张卫兵, 张丽萍. 类风关巴布剂体外透皮吸收研究 [J]. 医药导报, 2004, 23(7): 444.

[责任编辑 仝燕]