

乳康巴布膏体外透皮吸收研究

林桂涛^{1*}, 齐红², 盛华刚¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 济南市药品检验所, 山东 济南 250001)

[摘要] 目的: 探讨乳康巴布膏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, 以提高乳康巴布膏的疗效; 方法: 采用体外扩散池法, 以乳康巴布膏中芍药苷的经皮渗透量为指标, 模拟出芍药苷透皮吸收的动力学方程式。结果: 乳康巴布膏中芍药苷的透皮吸收量与时间呈一级动力学模式; 氮酮能增加药物的吸收速度和吸收量, 当氮酮含量为 3% 时, 药物的吸收量和吸收速度最大, 再增加氮酮的用量药物的吸收量和吸收速度减小。

[关键词] 乳康巴布剂; 透皮吸收; 氮酮

[中图分类号] R283.6; R284.1 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)03-0016-03

Penetration Study of Rukang Cataplastmata in Vitro

LIN Gui-tao^{1*}, QI Hong², SHENG Hua-gang¹

(1. Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 2. Jinan Institute for Drug Control, Jinan 250001, China)

[Abstract] **Objective:** Study the dynamics mode of transdermal absorption of Rukang Cataplastmata and the effect of azone on transdermal absorption in order to improve the effect of Rukang Cataplastmata. **Methods:** Using Franz diffusion pool, with the penetration amount of Paeoniflorin in Rukang Cataplastmata at different times as the index, a Michaelis-Menten kinetics mode about transdermal absorption was obtained. **Results:** There were linear relationships between the penetration amount of Paeoniflorin in Rukang Cataplastmata across the mice skin and the time. Azone can improve the absorption rate and the absorbing capacity of Paeoniflorin across the mice skin. Azone at 3% was the most effective. Azone over 3%, it decrease the absorption rate and the absorbing capacity of Paeoniflorin across the mice skin.

[Key words] Rukang Cataplastmata; Transdermal absorption; Azone

乳康巴布膏是由赤芍、乳香、没药等药物经提取精制后, 与聚丙烯酸钠、羧甲基纤维素钠等水溶性高分子材料混合制成的中药巴布膏剂, 具有活血行气、散瘀止痛的功能, 用于乳腺增生引起的各种症状具有明显的疗效。为了保证本制剂的疗效, 采用体外扩散池法, 以本制剂中君药赤芍中芍药苷透皮吸收量为指标, 探讨了乳康巴布膏中药物透皮吸收动力学模式, 以及透皮促进剂氮酮对芍药苷透皮吸收的影响。

1 仪器、药品与动物

501 型超级恒温水浴(上海实验仪器总厂); 79-2

型磁力搅拌器(深圳市沙头角国华仪器厂); 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)。

氮酮(浦和浦西化工厂), 芍药苷对照品(中国药品生物制品检定所: 110736-200320); 所用试剂为分析纯或色谱纯。

动物: 昆明种雄性小鼠, 购于山东中医药大学动物房。

2 方法与结果

2.1 乳康巴布膏样品的制备 取一定量的提取精制干浸膏细粉, 加入确定组成和量的巴布膏基质, 混匀, 共制成 4 份, 分别加入氮酮, 使含量分别为 0%、1%、3%、5%, 混匀, 涂成相同厚度的乳康巴布膏。

2.2 离体皮肤制备 将体重 19~21 g 的小鼠脱颈

[收稿日期] 2006-05-17

[作者简介] * 林桂涛, Tel: 13606376578

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 天内使用。

2.3 接收液中芍药苷 HPLC 测定方法^[1] 色谱条件
色谱柱: Krommiasil C₁₈ (4.6 mm × 25 cm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.2% 磷酸溶液 (15: 85); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 230 nm。

标准曲线的绘制: 分别精密吸取不同浓度芍药苷对照品乙醇溶液, 注入液相色谱仪测定。以芍药苷对照品进样量对峰面积作图, 计算得回归方程 $Y = 596.53 + 14\,757.99 \times X$, $r = 0.999\,9$, 说明芍药苷对照品在 0.024~0.96 μg 范围内有较好的线性关系。

接收液中芍药苷的测定: 精密吸取供试液和芍药苷对照品溶液各 20 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 计算芍药苷的量, 即得。

2.4 乳康巴布剂体外透皮吸收试验^[2] 采用改良 Franz 装置 (接受池体积为 12.0 mL, 接受池与试验皮肤的有效接触面积为 2.27 cm²), 在接受室中加入预温 37 °C 的生理盐水。取出离体鼠皮, 以生理盐水洗净, 用滤纸吸干表面水分, 将同等面积的乳康巴布剂贴于皮肤角质层面, 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。然后连接温度 37 °C ± 0.5 °C 超级恒温水浴, 磁力搅拌 (搅拌速度 100 r/min)。分别于 2、4、6、8、12、24 h 倾出接受液, 同时立即加满预温 37 °C 的生理盐水。接受液蒸干, 用乙醇溶解并定容至 2 mL, 作为供试品溶液。再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 为接收池面积, V 为接收液体积, j 为接受液取样时间。结果见表 1。

表 1 芍药苷 24 h 累积渗透量 单位: (μg/cm²)

氮酮含量 (%)	时间 (h)					
	2	4	6	8	12	24
0	0.871	4.027	7.891	11.109	18.329	33.045
1	1.327	4.821	8.221	11.890	20.234	37.452
3	2.322	6.139	11.210	12.857	22.956	46.636
5	1.421	5.182	9.661	12.393	21.342	41.023

表 2 芍药苷透皮释药方程及渗透速率

氮酮含量 (%)	芍药苷释药方程	r
0	$Q = 1.463\,9t - 1.118\,1$	0.995 5
1	$Q = 1.653\,0t - 1.437\,2$	0.997 4
3	$Q = 2.031\,9t - 2.128$	0.999 1
5	$Q = 1.810\,3t - 1.786\,4$	0.998 5

由试验结果可知, 不加氮酮制剂中芍药苷已能较好地吸收, 这可能与巴布膏剂型本身以及制剂中所含的冰片对药物透皮吸收有促进作用有关。加入氮酮能够增加芍药苷的吸收速度 (直线的斜率) 和吸收量, 氮酮加入量在 1%~3% 之间, 随着氮酮的加入量增加, 芍药苷的吸收愈来愈好, 当大于 3% 时, 芍药苷的吸收速度和吸收量减小。因此确定本制剂中加入 3% 的氮酮。

无论氮酮加入与否, 芍药苷的吸收量与时间成正比关系, 芍药苷的吸收呈一级动力学模式。

3 讨论

目前的中药外用剂型以膏药和橡皮膏为主, 膏药基质中含有较多的铅, 已有的研究资料显示, 使用膏药能够使患者的血铅、尿铅均显著高于正常水平, 有造成铅中毒的危险, 并且膏药的生产与使用对环境亦能造成污染。橡皮膏易造成皮肤的过敏, 载药量较小, 并且基质亲脂性较强, 不易与中药水提取物和乙醇提取物混合, 因此橡皮膏作为剂量较大、成分复杂的中药外用剂型适用范围较小。巴布剂是以亲水性高分子材料为基质, 含有较多量的水, 与皮肤的亲和性较好。无过敏性, 载药量大, 特别适合作为中药外用剂型。

外用制剂中, 常用的渗透促进剂有二甲基亚砜、丙二醇、氮酮和萜类物质等。氮酮以使用浓度低、促透效果好、无毒无刺激性等而广泛应用。氮酮对疏水性成分和亲水性成分均有较好促透作用, 适用于有效成分较多而复杂的中药制剂。本实验显示, 氮酮能明显促进芍药苷的透皮吸收, 芍药苷的吸收速度和吸收量明显高于不加氮酮的乳康巴布膏, 但氮酮含量为 5% 时, 促透作用下降, 说明氮酮对本样品的促透作用与其浓度有一定关系, 但又不呈剂量依赖性。

体外透皮试验中, 常采取从接受池中定时吸取一定量接受液进行测定, 并立即补充等量接受溶液的方法。此方法对扩散量较少的成分测定较困难, 并且系统误差较大。为了准确地测定出扩散成分的含量, 本试验采用了定时取出全部接受液并立即补

充的方法, 试验证明, 效果较好, 并且能更好地反映出药物透皮吸收的实际情况(药物透皮吸收进入血液后, 能快速地被血液带走) 。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北

京: 化学工业出版社, 2005. 125.

[2] 易军, 邵思华. 三七巴布剂中透皮吸收促进剂的选择[J]. 广东药学院学报, 2000, 16(2) : 91-93.