

# 两种巴布剂基质体外释放度研究

刘淑芝, 彭丽华, 郭春燕, 李曼玲, 冯伟红, 康琛, 金日显  
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**目的: 对两种不同骨架材料制成的巴布剂进行体外释放度的测定, 比较其释放速率和释药规律。方法: 仿照透皮吸收的扩散池法, 采用改良的 Franz 扩散池装置, 用高效液相色谱法测定, 以吴茱萸中所含吴茱萸次碱为指标, 研究体外释放度。结果: 两种骨架材料制备的巴布剂, 吴茱萸次碱释药速率略有差别, 聚丙烯酸树脂与天然高分子物质组成的基质释药速率略高于聚丙烯酸树脂与半合成高分子物质组成的基质。体外释药随时间为一递增过程, 释药模式符合骨架型结构的 Higuchi 方程。结论: 两种骨架材料配方均具有较好的控释性能。

**关键词:** 巴布剂; 释放度; 吴茱萸次碱; 高效液相色谱

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)06-0005-03

## Study on the Releasing Property of two Cataplasma Carriers

LIU Shu-zhi, PENG Li-hua, GUO Chun-yan, LI Man-ling, FENG Wei-hong, KANG Chen, JIN Ri-xian  
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing 100700, China)

**Abstract** Objectives: To compare the in vitro releasing rates of evodiamine and rutaecarpine in two kinds of cataplasma carriers. Methods: The in vitro reasing of evodiamine and rutaecarpine from the cataplasma carriers were measured, imitating the method of percutaneous absorption by using improved Franz's diffusion cell and HPLC. Results: The releasing rates of Evodiamine and rutaecarpine in the carrier made of acrylic resin copolymer and natural copolymers are higher than those in the carrier made of acrylic resin copolymer and compounded copolymers. And both their releasing processes fit to the Higtichi equation. Conclusion: The two kinds of Cataplasma carriers have good drug releasing properties.

**Key words:** Cataplasma; releasing rates; Rutaecarpin; HPLC

经皮给药系统(Transdermal Therapeutic System TTS)具有超越一般给药方法的独特优点。可以不经过肝脏“首过作用”和胃肠道的破坏, 维持稳定, 持久的血药浓度。降低毒副作用, 进而提高疗效, 减少给药次数, 方便给药, 是一个极有前途的剂型<sup>[1]</sup>。

在中药复方经皮给药系统研究中, 皮肤的屏障作用, 药物的理化性质以及基质骨架材料是影响经皮给药的三大重要因素。也是制约中药复方经皮给药系统开发的关键问题。因此, 研究缓控释药物的基质骨架材料及其释药, 经皮渗透规律, 具有重要意义。

作为经皮给药制剂, 膏体的粘弹性直接影响临床应用。如何增加巴布剂的粘弹性, 以满足临床对贴剂粘性的要求, 一直是从事巴布剂研究者和生产企业致力于解决的问题。但是, 膏体粘弹性的增加, 在一定程度上影响释药速率。本文以吴茱萸所含吴茱萸次碱作为测定指标, 对两种不同骨架材料配方进行体外释放度的研究, 用以反应药物在经皮给药基质内的释药特性。考察不同骨架材料配方、不同粘弹性对药物释放的影响, 为经皮给药系统骨架材料的选择和质量评价提供参考。

## 1 实验部分

**1.1 仪器与试药** 药材(购自北京市北城药材批发站), 吴茱萸碱、次碱对照品(由中国药品生物制品检定所提供), 基质骨架材料(均为药用或食用规格), 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), 透皮扩散试验仪 TK-12B 型(上海锆凯科技贸易有限公司), Z92-BD 多功能搅拌机(天津利华仪器厂)。

收稿日期: 2004-12-27

基金项目: 科技部“十五”重大科技专项(863 计划), 课题编号(2004AA223013)

通讯作者: 刘淑芝, Tel: (010) 84043227, E-mail: liushuzhi2004@sina.com

**1.2 中药巴布剂样品制备** 两种骨架材料, 1 号基质: 聚丙烯酸树脂与天然高分子物质配方。2 号基质: 聚丙烯酸树脂与半合成高分子物质配方。制法: 按巴布剂制备工艺的条件制备, 精密称取处方量的中药复方提取物浸膏和处方量的聚丙烯酸树脂等巴布剂基质, 以及一定比例的促渗剂, 混合均匀, 制备成膏体后均匀涂于衬布上, 加盖防粘膜, 即得巴布剂供试样品。1 号粘性小于 2 号粘性<sup>[2]</sup>。

**1.3 吴茱萸碱、次碱体外分析方法的建立**<sup>[3]</sup>

**1.3.1 储备液的配制** 精密称取干燥器内恒重的吴茱萸碱、次碱对照品一定量, 用聚乙二醇 400: 95% 乙醇: 蒸馏水 = 1: 3: 6 介质溶解配制浓度为 0.104mg/mL 和 0.459mg/mL 的标准品溶液, 并进一步稀释配制成一系列标准品溶液。

**1.3.2 色谱条件** 色谱柱: Kromasil C18 柱(4.6mm x 250mm, 5 $\mu$ m) 996 二极管阵列检测器; 流动相: 乙腈: 水: 四氢呋喃: 36% 乙酸 = 51: 48: 1: 0.1; 流速: 1mL/min; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 检测波长: 吴茱萸碱 225nm, 吴茱萸次碱 341nm。

**1.3.3 标准曲线的绘制** 将各种浓度的系列标准液, 分别进样 1.0~50 $\mu$ L, 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, 结果如下:

组分	回归方程	相关系数	线性范围( $\mu$ g)
吴茱萸碱	$Y = 10040808X + 55627.037$	0.999988	0.00104~5.2
吴茱萸次碱	$Y = 6454382X + 11580.783$	0.999987	0.000459~22.95

**1.3.4 精密度实验** 用所配制的吴茱萸碱和次碱标准品溶液于一日内重复进样 6 次, 每次进样 10 $\mu$ L, 记录峰面积, 计算日内精密度。同一份溶液, 在相同条件下连续 3 日进样, 每日进样 3 次, 每次 10 $\mu$ L, 记录峰面积, 计算日间精密度。均用相对标准偏差 RSD 表示。吴茱萸碱的日内和日间 RSD 分别为 1.31% 和 2.40%。吴茱萸次碱的日内和日间 RSD 分别为 2.07% 和 2.82%。

**1.3.5 稳定性实验** 取标准品溶液 2 份, 于 3 日内重复进样, 每日进样 2 次, 每次进样 10 $\mu$ L, 记录峰面积。吴茱萸碱和吴茱萸次碱 3 日内 RSD 分别为 3.5% 和 4.59%。

**1.3.6 重复性实验** 取标准品溶液 3 份, 每份进样 4 次, 每次进样 10 $\mu$ L, 记录峰面积。吴茱萸碱和吴茱萸次碱的 RSD 分别为 3.18% 和 2.10%。

**1.3.7 回收率实验** 配制低、中、高三种水平的标

准品溶液, 进样测量, 每次进样 10 $\mu$ L, 比较实测浓度与标准浓度, 计算吴茱萸碱和吴茱萸次碱回收率分别为 98% 和 100%。

**1.3.8 样品测定:** 将不同时间点取的接收液过滤后精密吸取 20 $\mu$ L, 直接进样测量其中吴茱萸次碱含量; 称取制成巴布剂贴片的中药复方浸膏适量, 与适量硅藻土混匀后加入少量氨水, 静置过夜, 加入 25mL 氯仿, 超声振荡 30min, 水浴加热回收氯仿至干, 用甲醇溶解并定容至 5mL, 过滤后, 精密量取 5 $\mu$ L 滤液进样测量吴茱萸次碱含量。

**1.4 释放度测定** 采用透皮吸收扩散装置, 该装置为垂直式改良 Franz 扩散池, 由上下两只筒状玻璃管对合而成, 夹于玻璃间的贴片将其分为上下两室。上室为扩散室, 下室为接受室, 在接受液的右部连一取样管, 供进样、取样及排除气泡用。扩散池容积为 7mL, 有效扩散面积为 2.834cm<sup>2</sup>, 恒温水浴加热, 温度精密控制在 37 $^{\circ}$ C $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ C。实验时, 接受室加满释放介质(PEG<sub>400</sub>: 95% EtOH: 蒸馏水 = 1: 3: 6), 将巴布剂贴片的背衬层朝向扩散室并固定在两室之间, 排除气泡。开动磁力搅拌器和恒温水浴, 磁搅拌转速设定为 350rpm, 在设定的时间点 1, 4, 8, 12, 24h 将接受室中的接受液全部取出, 同时补加同样体积的新鲜接收液。将接受液 1.3.8 项下方法进行含量测定, 计算累积透过量<sup>[4]</sup>。

## 2 实验结果

由实验数据统计结果可得, 各贴片吴茱萸次碱体外释放量与时间的相关性极显著, 相关系数  $r > 0.99$ , ( $n = 5$ )  $t$  检验结果  $t_r$  均大于  $t_r(0.013) = 5.841$ 。并且释药随时间为一递增的过程, 释放过程曲线拟合符合 Higuchi 方程。其中 1 号基质  $Q-t^{1/2}$  回归方程:  $Q = 0.042t^{1/2} - 0.015133$ 。平均释放速率:  $0.042\text{mg} \cdot (\text{cm}^2 \cdot \text{h})^{-1}$ , 24h 平均累积释放率 53.65%; 2 号基质  $Q-t^{1/2}$  回归方程为:  $Q = 0.038t^{1/2} - 0.008446$ 。平均释放速率:  $0.038\text{mg} \cdot (\text{cm}^2 \cdot \text{h})^{-1}$ , 24h 平均累积释放率: 47.41%<sup>[5]</sup>; 两者的体外释放规律一致, 其体外释放率  $Q-t$  图见图 1。由图 1 可见, 巴布剂两种骨架材料配方体外释放的累积释放量  $Q$  对时间作图是一条曲线。可见, 其体外释放并非零级过程。以累积释放量  $Q$  对  $t^{1/2}$  作图, 得到图 2。从以上结果可以看出, 两种基质的体外释放机理是相似的, 都属于骨架控释系统, 其释药随时间是一个递增的过程; 两者的体外释药速度和程度 1 号基质比 2 号基质略高; 比较结果见下表 1:

表 1 两种基质的释放度比较

基质	24h 累积释放百分率(%)	释放速率 $\text{mg} \cdot (\text{cm}^2 \cdot \text{h})^{-1}$
1 号	53.37	0.042
2 号	47.41	0.038

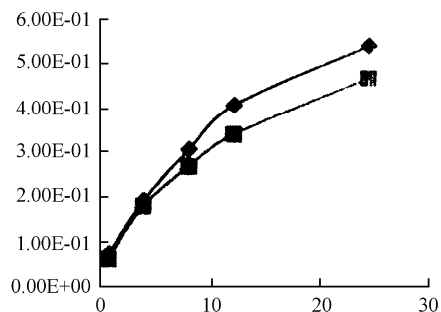


图 1 两种基质 Q-t 释放曲线图

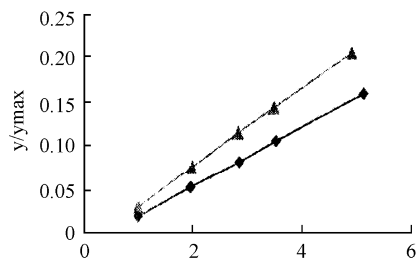


图 2 两种基质  $Q-t^{1/2}$  图

### 3 讨论

**3.1** 经皮给药系统的体外释放度测定,是外用贴膏基质释放性能的主要参数。在 TTS 系统中,药物成分首先要从骨架材料中释放出来,达到皮肤表面,进而经皮渗透进入体内发挥作用。因此,在中药复方经皮给药系统中,尽管成分复杂,药效的发挥是综合作用的结果。但与药效相关的有效成分的释放速率

直接影响到药物的透皮吸收效果及药理作用。本文借鉴透皮吸收研究方法,选用 Franz 扩散池作为实验仪器,所不同的是将经皮渗透变成药物直接释放,掌握的条件,释放实验方法与透皮实验相当,这样,能更真实反映巴布剂中有效成分的溶出规律。实验证明该方法可行。

**3.2** 本文对两种骨架材料的释放度进行比较。一方面探索吴茱萸次碱在两种骨架材料中的释放特性,同时考察不同粘度基质对药物释放的影响。结果表明:两种骨架材料具有相同的释放规律。整个释放过程符合骨架材料的 Higuchi 方程的扩散模式,只是释放速率略有差别,24h 累积释放量和释放速率 1 号大于 2 号,分析其原因,可能与粘性有关,粘性大的基质与药物亲和力大,或形成复合物,药物借助范德华力或氢键与基质结合,使药物扩散系数降低,释放速率变慢。1 号基质较之 2 号基质粘性偏低,可能是其原因之一。

#### 参考文献:

- [1] 王春霞,刘玉玲.透皮给药新进展[J].药学学报,2002,37(12):999-1002.
- [2] 刘淑芝,费虹,郭春燕,等.均匀设计法优选中药巴布剂基质配方[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):9-11.
- [3] 甄攀,王治宝,白雪梅,等.吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的 HPLC 分析[J].中成药,2004,26(3):227-229.
- [4] 周莉玲,刘强,李锐.青藤碱贴片释放度测定研究[J].中成药,1999,21(6):279-281.
- [5] 张奇,邓英杰,刘令勉.中药透皮吸收制剂青龙贴剂的处方筛选及药物动力学[J].沈阳药科大学学报,1999,16(4):254-257.