

• 制剂工艺 •

两种巴布剂基质的体外经皮渗透性考察

彭丽华, 刘淑芝, 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: 对所制备的中药巴布剂进行透皮吸收实验研究。方法: 采用改进的透皮扩散试验仪进行经皮渗透实验, 经高效液相测定吴茱萸所含吴茱萸碱、吴茱萸次碱在一定时间的经皮累积透过量, 并进一步考察两种巴布剂基质的经皮渗透规律。

关键词: 透皮吸收; 巴布剂; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 高效液相色谱法

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)05-0001-03

Skin Penetration Property of Drugs in Two Cataplasma Carriers

PENG Li-hua, LIU Shu-zhi, 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 releasing rates in vitro of evodiamine and rutaecarpine in two kinds of cataplasma carriers. Methods: The releasing of evodiamine and rutaecarpine from the cataplasma carriers in vitro 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 the releasing processes fit to the Higuchi equation. Conclusion: Both the cataplasma carriers have good drug releasing properties.

Key words: Percutaneous absorption; Cataplasma; Evodiamine; Rutaecarpine; HPLC

经皮给药新剂型—巴布剂, 以水溶性高分子化合物或亲水性物质为基质, 和中药提取物制成中药透皮吸收制剂, 具有载药量大, 保湿性好, 刺激性小等特点, 并能产生持久的治疗作用, 被认为是一种具有广阔发展前景的外用新剂型。

吴茱萸是外用良药, 其所含生物碱类成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱具有保护心脏, 降低血压等功效。预试验结果表明吴茱萸碱、吴茱萸次碱具有一定的透皮性, 因此被选作定量指标^[1]。

1 实验部分

1.1 材料与仪器 药材(购自北京市北城药材批发站), 吴茱萸碱、吴茱萸次碱对照品(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(上海锴凯科技贸易有限公司), Z92-BD 多功能搅拌器(天津利华仪器厂)。

1.2 巴布剂贴片的制备 精密称取处方量的中药

复方提取物浸膏和处方量的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, 即得巴布剂样品^[2]。

1.3 鼠皮的制备 将小鼠处死后, 用脱毛剂将小鼠腹部毛小心脱去, 冲洗干净, 剪下腹部皮肤, 小心剥离脂肪及粘液组织, 选取完整皮肤, 用生理盐水反复冲洗干净, 冰箱贮存, 一周内备用^[3]。

1.4 吴茱萸碱、吴茱萸次碱体外分析方法的建立^[4]

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

1.4.2 色谱条件 色谱柱: Kromasil C₁₈ 柱(4.6mm x 250mm, 5μm), 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℃; 检测波长: 吴茱萸碱 225nm, 吴茱萸次碱 341nm。

1.4.3 标准曲线的绘制 将各种浓度的系列标准液, 分别进样 1、10、50μL, 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:

表 1 吴茱萸碱、吴茱萸次碱标准曲线方程

组分	回归方程	相关系数	线性范围(μg)
吴茱萸碱	$Y = 10040808X + 55627.03$	0.9999	0.0010~ 5.2
吴茱萸次碱	$Y = 6454382X + 11580.78$	0.9999	0.0005~ 22.95

1.4.4 精密度实验 用所配制的吴茱萸碱和吴茱萸次碱对照品溶液于一日内重复进样 6 次, 每次进样 10 μL , 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 日内进样, 每日进样 3 次, 每次 10 μL , 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%。

1.4.5 回收率实验 配制低、中、高三种水平的对照品溶液, 进样测量, 每次进样 10 μL , 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 98.27% 和 100.59%。

1.4.6 样品测定 将不同时间点取的接收液过滤后精密量取 200 μL 滤液进样, 测量其中吴茱萸碱、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, 静置游离一夜, 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 μL 滤液进样测量吴茱萸碱、次碱含量。

1.5 透皮吸收实验装置 透皮吸收扩散装置为垂直式得 Franz 扩散池, 由上下两只筒状玻璃管对合而成, 夹于玻璃间的皮肤将其分为上下两室。上室为扩散室, 下室为接收室, 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 2.834 cm^2 , 水浴加热, 温度精密控制在 $\pm 0.2^\circ\text{C}$, 实验维持 37 $^\circ\text{C}$ 经皮渗透条件。

1.6 透皮吸收实验方法 将降压巴布剂贴片紧密贴于处理好的鼠皮角质层, 排除气泡。然后固定于渗透扩散装置的扩散室和接收室之间, 巴布剂贴片的背衬层朝向扩散室, 在接收室中注满接收液, 排除气泡。开动磁力搅拌器和恒温水浴, 磁搅拌转速设定为 350 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 水浴温度为 37 $^\circ\text{C}$, 在设定的时间点将接收室中的接收液全部倒出, 同时补加同样体积的新鲜接收液。将接收液按 1.4.2 项下方法进行含量测定, 计算累积透过量。

2 结果

吴茱萸碱、吴茱萸次碱体外经皮渗透规律 将

中药复方提取物浸膏按同样比例分别加入二种组成不同的巴布剂基质, 制成二种类型的巴布剂贴膏, 每种基质制备巴布剂 3 份以便平行考察。按 2.6 项下进行体外透皮吸收实验。测定吴茱萸碱、吴茱萸次碱的累积透过量, 得到累积透过量随时间的变化关系, 考察巴布剂基质的体外经皮渗透规律。结果见表 2 3 和图 1 2。

表 2 吴茱萸碱体外经皮渗透结果

组号	Q-t 线性回归方程	相关系数 r	t_r	透皮速率 $/\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}$
1	$Q = 0.06t + 0.022$	0.980	8.53	0.06
2	$Q = 0.18t - 0.852$	0.942	4.85	0.18
3	$Q = 0.21t - 0.229$	0.999	38.69	0.21
4	$Q = 0.25t - 0.249$	0.998	27.33	0.25
5	$Q = 0.17t - 0.059$	0.998	11.05	0.17
6	$Q = 0.19t + 0.139$	0.999	38.69	0.19

表 3 吴茱萸次碱体外经皮渗透结果

组号	Q-t 线性回归方程	相关系数 r	t_r	透皮速率 $/\mu\text{g}\cdot(\text{cm}^2\cdot\text{h})^{-1}$
1	$Q = 0.64t - 0.046$	0.9994	38.69	0.64
2	$Q = 0.99t - 2.021$	0.9911	12.79	0.99
3	$Q = 0.64t + 0.047$	0.9982	27.33	0.64
4	$Q = 0.76t - 0.517$	0.9992	38.69	0.76
5	$Q = 0.76t - 0.898$	0.9998	38.69	0.76
6	$Q = 0.52t - 0.487$	0.9975	27.33	0.52

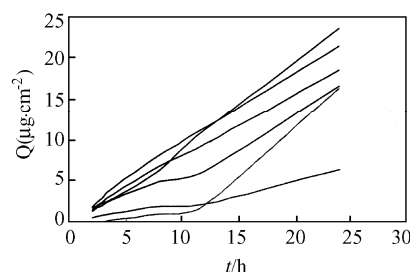


图 1 吴茱萸碱 24h 体外经皮渗透曲线

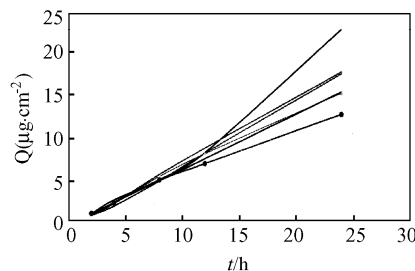


图 2 吴茱萸次碱 24 小时
体外经皮渗透曲线

由表 2 和图 1 可见, r 均大于 $r_{0.05, 3} = 3.182$, 说明吴茱萸碱体外经皮渗透 Q 与 t 之间相关性显著, 随

着时间的延长, 吴茱萸碱的透皮速率在逐渐增大。其中 5#、6# 的 Q 与 t 相关性极其显著, 与其它 4 份巴布剂相比, 药物的透皮速率快, 控制释放的趋势更明显。④表明其所对应的基质可能更利于本方药物的透皮释放。

由表 3 和图 2 可见, r 均大于 $r_{0.01,3} = 5.841$, 表明吴茱萸次碱体外经皮渗透 Q 与 t 之间极显著相关, 二者呈直线关系。吴茱萸次碱的透皮速率恒定, 控释趋势比较明显。二种基质中药物的透皮速率相近。

3 讨论

由以上结果可以看出, 实验中所选的指标成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱透皮过程的线性规律明显, 药物的透皮速率恒定, 符合零级模型^[5]。而通过前嘲对巴布剂基质释放规律的探索表明, 随着时间的延长, 两种成分的累积释放量增加, 释放速率逐渐减小, 由于其释放速率远远大于其透皮速率, 可以初步认为吴茱萸碱、吴茱萸次碱的透皮过程不受其释放的限制, 其限速步骤主要是由于皮肤的屏障作用导致的^[6]。所以寻找和筛选适合本方的促渗剂, 是加强复方中有效成分透皮效果的有效途径。对提高复方的临床疗效有实际意义。

中药复方透皮制剂的定量指标不易选择, 本方君药吴茱萸所含吴茱萸碱、吴茱萸次碱药理作用与

本方功能相符, 据文献报道具有一定的透皮性, 因此被定作含量测定的指标, 但通过实验发现, 吴茱萸碱性质不稳定, 对热敏感^[7], 实验过程中容易被破坏, 导致含量测定时不易被检出。吴茱萸次碱与吴茱萸碱性质功效相似, 但比吴茱萸碱耐热, 利于分析测定。因此有必要继续研究导致吴茱萸碱检出量不明显的原因以及选择含量高, 性质稳定, 容易检测出来的有效成分以科学地指导实验。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院编. 中药大辞典[M]. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1993. 1118-1220.
- [2] 刘淑芝, 费虹, 汤亚池, 等. 中药巴布剂制备工艺的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 9-12.
- [3] 周莉玲, 刘强, 李锐. 青藤碱 PVA 膜中经皮吸收促进性的选择[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(5): 3-5.
- [4] 侯晓虹, 于治国, 徐赞美, 等. 34 种吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量测定[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(5): 334-337.
- [5] 陈森, 郑俊民. 尼莫地平贴剂体外渗透性及皮肤刺激性考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(2): 84-86.
- [6] 梁秉文. 经皮给药制剂[M]. 北京: 中国医学科技出版社, 1992. 119-127.
- [7] 甄攀, 杨风珍. 吴茱萸总生物碱提取条件的考察[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8): 504-505.