

# 透皮促进剂对青藤碱凝胶体外透皮吸收的影响

马平勃, 黄中伟(第一军医大学南方医院药学部, 广东 广州 510515)

**摘要:**目的: 考察青藤碱的皮肤渗透性及5组促进剂对其皮肤渗透性的影响。方法: 体外透皮实验。结果: 添加水溶性氮酮+ PG、Azone+ PG、DMSO+ PG、OA+ PG为促进剂时释药速率显著提高。其中以水溶性氮酮+ PG作用最强。结论: 凝胶中含水溶性氮酮为2%, 丙二醇为5%时能获得较好的渗透速率。

**关键词:** 青藤碱凝胶; 透皮吸收; 一阶导数光谱法

**中图分类号:** R283.6, R285.5

**文献标识码:** B

**文章编号:** 1005-9903(2003)02-0007-02

透皮给药系统(*Transdermal Drug Delivery, TDD*)是药剂学中一个新兴的领域, 自1981年首创东莨菪碱吸收贴剂以来国外市场相继有近10个产品上市<sup>[1]</sup>。因其具有可绕过肝脏首过效应及避免胃肠道破坏, 降低药物毒性和刺激性等优点, 近年来在国内外得到了较快发展。青藤碱(*Sinomine*)是防己科植物毛青藤中的一种吗啡生物碱, 药理研究显示, 其具有消炎镇痛作用, 临床用于治疗风湿、类风湿关节炎、神经痛等<sup>[2]</sup>。为了考察青藤碱凝胶透皮吸收情况及吸收剂对透皮吸收的影响。本实验制备6种凝胶进行了体外透皮实验, 通过测定药物离体鼠皮透皮吸收速率来评价、选择透皮吸收促进剂。

## 1 仪器与试剂

UV-265紫外分光光度计(日本岛津); 体外扩散装置<sup>[3]</sup>(自制), ZD-85双功能气浴恒温振荡器(江苏金坛市富华仪器有限公司); 定量毛细管(美国Drummond scico USA); 青藤碱对照品(中国药品生物制品检定所提供), 水溶性氮酮(北京第二制药厂), 氮酮(北京第二制药厂, Azone), 二甲基亚砜(上海硫酸厂, DMSO), 1-甲基-2-吡咯酮(广州市化学试剂厂进口分装, NMP), 油酸(汕头金华大化工厂, OA), 丙二醇(汕头金华大化工厂, PG); 其它试剂均为AR; 昆明种小白鼠, 体重 $20 \pm 2g$ , (SPF级, ♂、♀兼用, 第一军医大学动物实验中心提供)。

## 2 方法

**2.1 凝胶剂的制备** 选择不同的促进剂加入到凝胶中制成不同的凝胶, 见表1。

**2.2 标准曲线的绘制及回收率<sup>[4]</sup>** 精密称取盐酸青藤碱0.1g, 先用20ml纯化水溶解, 再加乙醇稀释

定容至100ml, 即得浓度为 $1.0mg \cdot ml^{-1}$ 的贮备液。精密量取贮备液2.5, 3.0, 4.0, 5.0ml, 用水-乙醇(1:4)的溶液溶解并定容至100ml即得标准液。用一阶导数光谱法在200~400nm波长间扫描, 以(292±1)nm波长处波谷的D值为定量依据, 以D值为青藤碱盐酸盐浓度C进行回归, 得回归方程:  $D = 3.5136 \times 10^{-4} C - 4.1870 \times 10^{-4}$ ,  $r = 0.9995$ , 在25.0~50.0 $\mu g \cdot ml^{-1}$ 线性关系良好。平均回收率为101.34%, RSD为0.89%。

表1 含不同成分促进剂凝胶成分取量(g)

成分	样品号					
	凝胶 I	凝胶 II	凝胶 III	凝胶 IV	凝胶 V	凝胶 VI
青藤碱	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
卡波姆-945	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
三乙醇胺	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
杰马防腐剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水溶性氮酮	—	2.0	—	—	—	—
Azone	—	—	2.0	—	—	—
DMSO	—	—	—	3.0	—	—
NMP	—	—	—	—	5.0	—
OA	—	—	—	—	—	8.0
PG	—	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
纯化水	加至	加至	加至	加至	加至	加至
	100g	100g	100g	100g	100g	100g

## 2.3 渗透实验

**2.3.1 离体鼠皮的制备** 取体重 $20 \pm 2g$ 健康小鼠, 处死后立即剃除其腹部毛, 剥离腹部皮肤, 并去除其皮下脂肪, 用纯水冲洗干净, 再用生理盐水冲洗几遍泡于生理盐水中, 置于4℃冰箱冷藏24h内使用。

**2.3.2 透皮吸收实验** 按文献方法<sup>[5]</sup>采用双室扩散池, 释放池为长10cm, 内径1.5cm开口的玻璃管。接受池为50ml的锥形瓶, 内装水-乙醇(1:4)的溶液40ml。将试验凝胶均匀涂布于预先处理好的鼠皮然

后置于玻璃管下端开口处后用丝线和防水胶布固定在释放池下端(角质层朝向玻璃管侧),将鼠皮端置于接受液液面下再将整个透皮吸收装置置于气浴恒温振荡器中,振荡方式为回旋式,振荡速度为 200 次·min<sup>-1</sup>,试验温度为恒温(37±0.2)℃,扩散面积为 1.5cm<sup>2</sup>,在 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14h 自接受池内精密吸取 4ml 至 50ml 量瓶中(同时向接受池内补加等量的介质),以乙醇稀释至刻度得储备液。

**2.4 接受液含量测定和累积透皮量的计算** 取储备液用 0.45μm 微孔滤膜滤除样品中杂质,用一阶导数光谱法测定(292±1)nm 处波谷 D 值,将 D 值代入标准曲线方程计算浓度,并量取接受液的体积,按以下公式计算累积释放药量  $M: C_i = f(X_i); M = \sum_{i=1}^n C_i (i = 1, 2, 3 \dots) f(X_i)$ ; 标准曲线方程;  $C_i$ : 接

受液中药物浓度; V 代表接受液体积

**2.5 统计学方法** 数据的录入和分析处理在 SPSS10.0 统计软件上完成。不同浓度各时间点的透皮药量比较采用重复测量的方差分析,用 LSD 法作多重比较。

### 3 结果

**透皮促进剂组分的影响** 将 I ~ VI 种凝胶按 2.3.2 项操作分别进行体外透皮试验,结果表明,促进剂的使用对青藤碱凝胶的促渗效果为:水溶性氮酮+PG(II号) > Azone+PG(II号) > DMOS+PG(IV号) > OA+PG(VI号) > (I号) > NMP+PG(V号)。经重复测量的分析,组间差异有显著性, (P < 0.05)。当 NMP+PG 合用时会阻滞青藤碱的渗透,水溶性氮酮+PG 合用后,促渗效果非常明显,结果见表 2,图 1。

表 2 不同促进剂对青藤碱凝胶体外释药量的影响( $\bar{x} \pm s; n = 3$ )

凝胶号	不同时间累积释药量(μg·cm <sup>-2</sup> )							M-t 方程	R
	2	4	6	8	10	12	14		
I	3.710±0.096	4.201±0.103	4.813±0.081	5.409±0.112	6.130±0.133	6.74±0.098	7.592±0.129	M= 2.9359+ 0.3222t	0.9974
II	6.793±0.143*	10.181±0.201*	15.090±0.308*	20.133±0.510*	24.084±0.632*	28.753±0.628*	32.097±0.797*	M= 2.1544+ 2.1795t	0.9992
III	5.310±0.117*	9.014±0.128*	13.505±0.202*	18.075±0.391*	23.075±0.509*	23.140±0.518*	26.959±0.503*	M= 1.1108+ 2.0989t	0.9983
IV	4.818±0.210*	7.312±0.318*	9.405±0.297*	11.576±0.511*	14.820±0.413*	16.030±0.623*	17.540±0.208*	M= 2.3548+ 1.1967t	0.9965
V	3.811±0.194	4.523±0.187*	4.918±0.232	5.396±0.210	5.989±0.193	6.726±0.188	7.514±0.213	M= 3.8472+ 0.1694t	0.9816
VI	3.991±0.084*	4.872±0.118*	5.454±0.153*	6.138±0.157*	6.607±0.221*	7.215±0.192*	7.809±0.189*	M= 3.5418+ 0.3088t	0.9970

注:与 I 组比较\* P < 0.01, \*\* P < 0.05

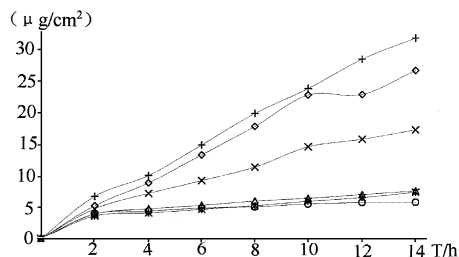


图 1 透皮吸收液中青藤碱累积透过量随时间变化曲线

Fig. 1 The accumulated transdermal amount of Sinomenin-time curves

- \* —PG(No. 1) gel transdermal absorption solutions
- + —water soluber Azone+ PG(No. 2) gel transdermal absorption solutions
- ◇—Azone+ PG(No. 3) gel transdermal absorption solutions
- ×—DMOS+ PG(No. 4) gel transdermal absorption solutions
- NMP+ PG(No. 5) gel transdermal absorption solutions
- △—OA+ PG(No. 6) gel transdermal absorption solutions

### 4 讨论

丙二醇被广泛作为助渗剂应用,当其单独使用时促进作用不明显,有时反而阻滞药物透过,这是由于较高浓度的丙二醇粘性增加,从而阻滞药物的扩散<sup>[6]</sup>。本文研究的 5 组促进剂中除 NMP+PG 对青藤碱有阻滞作用外,其余均能增加凝胶中青藤碱透粘膜渗透,这可能是由于凝胶基质具亲水性,从而使水溶性氮酮容易分配进入细胞间部位。

药物的透皮吸收药量与基质成分对药物的渗透促进作用有关。水溶性氮酮+丙二醇能显著促进青藤碱的体外透皮释药。研究表明,青藤碱的皮肤渗透能力较差,水溶性氮酮+丙二醇可大大改善青藤碱的皮肤渗透性。综上所述,水溶性氮酮与丙二醇合用对提高青藤碱的皮肤渗透性是一种良好的选择。

### 参考文献:

- [1] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 107.
- [2] 刘强, 周莉玲, 李锐. 青藤碱的研究概况[J]. 中草药, 1997, 28(4): 247.
- [3] 吴宗夏, 王宗锐. 一种在体外研究药物透皮吸收的高效率实验装置[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(2): 150.
- [4] 马俊玲, 余道敏, 刘环香, 等. 青藤碱凝胶剂质量标准的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11): 660.
- [5] 梁秉文. 经皮给药制剂[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996. 38.
- [6] 陆彬. 药物新剂型与技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 362.