

青藤碱凝胶剂透皮吸收的研究

褚建波¹, 王鸿¹, 李立安² (1.浙江医学高等专科学校, 杭州 310053; 2.杭州第二人民医院, 杭州 310000)

摘要:目的 研究青藤碱凝胶的制备方法及其皮肤通过量。方法 用卡巴姆 934 作为凝胶基质制备青藤碱凝胶, 并采用 HPLC 测定药物的含量, 采用 TK-12A 型透皮扩散池测定并比较其吸收量。结果 与羟丙基甲基纤维素凝胶相比, 以卡巴姆 934 作为凝胶基质的青藤碱其经皮渗透效果较好。加入 10% 丙二醇对药物的经皮渗透影响不大。结论 青藤碱在以卡巴姆为基质的凝胶剂中具有较好的经皮渗透效果。

关键词: 青藤碱; 卡巴姆 934; 经皮渗透

中图分类号: R944.15; R943.43 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0651-03

Studies on Preparation and Transdermal Absorption through Rat Skin of Sinomenine Gel

CHU Jianbo¹, WANG Hong¹, LI Li'an² (1.Zhejiang Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. HangZhou No2 People's Hospital, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the preparation of sinomenine gel and transdermal absorption of gel through rat skin. **METHODS** Cabapol was used as gel material to prepare sinomenine gel. The permeability of sinomenine through rat skin was evaluated by using the TK-12A type diffusion cells. **RESULTS** Cabapol showed it was a suitable material for gel preparation and had larger permeation flux, and the effect of 10% propanediol in absorption of sinomenine from cabapol gel through rat skin was not obvious. **CONCLUSION** Sinomenine-containing gel with cabapol is suitable for transdermal delivery of drug.

KEY WORDS: sinomenine; cabapol 934; transdermal

青藤碱(sinomenine)系从防己科植物青藤及毛青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. var. *Cinereum* Rehd. et Wils. 中提取出的生物碱单体 ($C_{17}H_{23}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$), 具有镇痛、消炎、降压、抗心率失常等作用^[1]。目前临床上常用的有正清风痛宁片、盐酸青藤碱注射液、毛青碱注射液、毛青碱总碱片等制剂, 主要用于临床治疗风湿、类风湿性关节炎及心律失常等。青藤碱凝胶剂通过经皮渗透, 具有祛风通络、散寒除湿、止痛消炎作用, 同时可以避免肝脏和胃肠道的破坏, 降低药物的毒不良反应, 给药比较方便。本试验对青藤碱凝胶的测定方法和经皮渗透进行了研究。

1 仪器与药品

TU-1800 型紫外分光光度计(北京通用仪器设备有限公司); Waters 高效液相色谱仪; TK-12A 型透皮扩散池($S=2.8 \text{ cm}^2$, $V=7.0 \text{ mL}$, 上海凯偕科技贸易公司); 青藤碱原料(南京青泽医药科技开发有限公司, 批号: 20070312), 青藤碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 110774-200206, 纯度 $\geq 99\%$), 青藤碱凝胶(自制)。卡波姆 934(浙江中维), 聚乙二醇 400(杭州常青化工有限公司), 甲醇色谱纯

(Merk), 无水乙醇, 磷酸二氢钠, 丙二醇和其他试剂均为分析纯。SD 大鼠[浙江中医药大学动物中心, 实验动物批准文号: SYKK(浙 2003-003)]。

2 方法与结果

2.1 盐酸青藤碱测定方法^[2]的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱: 迪马 ODS C_{18} ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$); 柱温: $25 \text{ }^\circ\text{C}$; 流动相: $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠-甲醇(70:30); 检测波长 262 nm ; 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样量 $10 \mu\text{L}$ 。以盐酸青藤碱为对照品, 外标法定量。理论板数按盐酸青藤碱计算不低于 2 000。

2.1.2 标准曲线的建立 精密称取干燥至恒重的盐酸青藤碱 50 mg , 用流动相配制 2, 4, 8, 16, 24, $32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 盐酸青藤碱标准溶液, 按上述 HPLC 条件测定, 以盐酸青藤碱峰面积积分值(A)对浓度(C)进行回归, 得标准曲线为: $A=7\ 357.8\ C-229.05$ ($r=0.999\ 7$)。在 $2.0\sim 32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内盐酸青藤碱峰面积与浓度有良好的线性关系。

2.1.3 精密度的测定 配制标准曲线范围内高、中、低 3 个浓度的盐酸青藤碱的流动相溶液, 分别用 HPLC 进行测定, 每组平行测定 3 次, $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$,

作者简介: 褚建波, 女, 实验师 Tel: (0571)87692683 E-mail: cjb0118@126.com

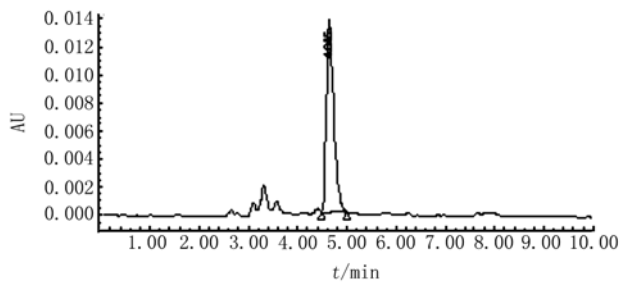


图1 盐酸青藤碱的高效液相色谱图

Fig 1 Sinomenine hydrochloride HPLC profile

共做3 d, 样品日内精密度RSD为1.56%, 日间精密度RSD为3.28%。

2.1.4 回收率试验 按处方比例配成空白基质, 精密加入不同量的青藤碱, 混合均匀, 称取0.5 g置于100 mL量瓶中, 用适量甲醇振摇, 超声提取30 min, 使青藤碱溶解, 过滤, 取续滤液5.0 mL, 置于50 mL量瓶中, 再加甲醇至刻度, 冰箱放置4 h, 取出, 迅速用微孔滤膜过滤, 取滤液10 μL进样, 记录峰面积, 计算回收率, 结果见表1。

表1 青藤碱回收率试验结果(n=6)

Tab 1 Determination results of recovery of sinomenine(n=6)

加入量 /μg·mL ⁻¹	测得量 /μg·mL ⁻¹	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
2.47	2.49	100.8		
5.03	5.01	99.6	100.07	0.64
10.13	10.11	99.8		

2.1.5 稳定性试验 取同一份供试品溶液分别在配制后0, 4, 6, 8, 12 h进样测定, 青藤碱峰面积的RSD为2.83%(n=5)。青藤碱12 h内稳定性良好。

2.2 青藤碱凝胶的处方及制备^[3]

2.2.1 处方 青藤碱1 g, 卡波姆934约2 g, 三乙醇胺适量, 加蒸馏水至100 g。

2.2.2 制备 取卡波姆至烧杯中, 加适量蒸馏水, 静置, 使之充分溶胀; 青藤碱用适量蒸馏水溶解。将上述组分混合、搅匀, 缓慢滴加三乙醇胺, 边加边搅拌, 控制pH 6.0~6.5, 加蒸馏水至100 g即可。另一处方中加入10%丙二醇作为皮肤吸收促进剂, 制备方法同“2.2.1”。

2.2.3 含量测定 取样品0.5 g, 精密称定, 按“2.1.3”项下方法处理后测定峰面积, 代入标准曲线, 计算样品含量, 样品含量为98.9%。

2.3 经皮渗透^[4-5]

健康SD大鼠断颈处死后, 立即剪除腹部毛, 剪下腹部皮肤, 剥除皮下组织和脂肪, 以生理盐水

洗净, 4 °C保存, 24 h内使用。实验时将自然解冻的皮肤用生理盐水浸泡数遍后, 固定在扩散池上。然后将药物凝胶和含10%丙二醇药物凝胶1 g均匀地涂在大鼠离体皮肤上, 并盖上盖子, 防止水分挥发, 保持循环水(37.2±0.5) °C。接受池以20% PEG400的生理盐水为接受介质, 加搅拌子以300 r·min⁻¹的速度搅拌, 进行透皮速率测定, 在定时取样, 并补充同温度的接受液, 取出的接受液用0.45 μm微孔滤膜过滤, 弃初滤液, 取续滤液按标准曲线方法测含量。考察药物的经皮渗透速率和累积经皮渗透量。结果见图2。

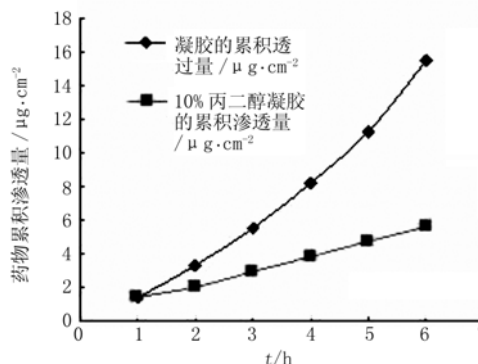


图2 盐酸青藤碱凝胶的经皮渗透曲线

Fig 2 Permeation profiles of Sinomenine hydrochloride gels

3 讨论

青藤碱凝胶剂是以卡波姆为基质, 以青藤碱为主药制成的具有祛风通络、散寒除湿、止痛消炎作用的外用抗风湿药。它具有绕过肝脏的首过效应、避免胃肠道的破坏、降低药物不良反应、给药方便等优点。

高效液相色谱法测定青藤碱的含量方法简便快速, 流动相为甲醇, 峰分离完好, 能分离青藤碱和杂质峰, 排除基质和降解产物的影响, 也不干扰主药的测定。根据实验在此条件下青藤碱理论板数在2 000以上。与以前文献所记载的方法相比较, 此方法相对分离度高, 干扰小, 可以消除皮肤渗出物的影响。

从经皮渗透数据看, 此凝胶的经皮渗透量较大, 虽然没有加入比较强的透皮促进剂, 但是据文献报导三乙醇胺具有一定的经皮渗透促进作用^[5-6], 可以促进盐酸青藤碱的吸收, 同时可以碱化卡波姆, 使卡波姆形成凝胶。以前文献报导的青藤碱凝胶的经皮渗透量比较小, 而且加入了经皮渗透促进剂, 而经皮渗透剂的长期使用会对皮肤的正常生理功能产生影响。而本实验所用的处方可以克服此缺点。

而从实验结果看, 保湿剂丙二醇对青藤碱的经皮渗透促进作用并不是很明显, 但是丙二醇具有一定的保湿作用, 可以增大角质层的含水量, 增大药物的通过量, 尤其是对于离子型的药物作用更明显, 对于其具体的作用机制, 还需要进一步验证。

REFERENCES

- [1] CHEN H H. Clinical application and experimental research progress of sinomenine preparation [J]. J Pract Tradit Chin Med (实用中医药杂志), 2006, 22(5): 317-318.
- [2] SHI J M. Content determination of sinomenine hydrochloride in sustained release pellets by HPLC [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm (广东药学院学报), 2007, 23(2): 164-165.
- [3] ZHANG X Z, PAN X G, LUO S D, et al. Studies on the preparation and quality standards for sinomeninegel [J]. J China Pharm (中国药房), 2003, 14(5): 275-277.
- [4] WANG Y Z, SUN X M, HUI J G. Studies on the selection lappaconitine percutaneous absorption accepting liquid [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med(山东中医药大学学报), 2004, 28(6): 461-462.
- [5] WANG Y Z, REN T C, XIAO Y Q. Effects of different penetration enhancers on percutaneous absorption of lappaconitine gel *in vitro* [J]. Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2005, 30(9): 665-668.
- [6] ZHANG X Z, CHEN X Q, ZHU H D, et al. Study on the transdermal penetration of sinomenine microemulsion and gel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2008, 25(6): 518-520.

收稿日期: 2008-09-28