

·工艺与制剂·

不同微乳配方对药物经皮渗透的影响

梅莹, 冯伟红, 刘淑芝*, 易红, 杨华, 杜茂波

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 考察不同微乳配方对左金微乳凝胶中有效成分经皮渗透的影响。方法: 采用改良 Franz 扩散池, 以凝胶中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱 4 种生物碱为评价指标, 用 HPLC 方法测定接收液中上述 4 个成分含量。结果: 不同微乳配方的左金凝胶中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱 4 种生物碱的经皮渗透速率和 24 h 累积透过率有明显差异。结论: 微乳处方的组成对药物的经皮渗透能力有一定的影响。

[关键词] 微乳凝胶; 透皮; 黄连; 吴茱萸

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)10-0001-04

Effects of Different Prescription of Microemulsion on Transdermal Permeability on Drugs

MEI Ying, FENG Wei-hong, LIU Shu-zhi*, YI Hong, YANG Hua, DU Maobo

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** Investigated the effects of different prescription of microemulsion on transdermal permeability on Zuojin microemulsion based gel. **Method:** Improved Franz diffusion cell was adopted to research the transdermal permeability difference between these kinds of gels in mouse skin *in vitro*, and HPLC was used to determine the content of hydrochloride palmatine, berberine, evodiamine and rutaecarpine in receiving solution. **Result:** The permeation rate and 24 h accumulation transmittance of hydrochloride palmatine, berberine, evodiamine and rutaecarpine in different Zuojin microemulsion based gel were distinct. **Conclusion:** The transdermal permeability of drugs is influenced by the composition of microemulsion prescription.

[Key words] microemulsionbased gel; transdermal; huanglian; rutaecarpine

微乳(micro-emulsion, ME)是粒径为 10~100 nm 的乳滴分散在另一种液体中形成的热力学性质稳定、各向同性、外观澄明的胶体分散体系^[1]。凝胶剂是近年来兴起的一种药物新剂型,系指提取物与适量基质

制成的,具有凝胶特性的半固体或稠厚液体制剂^[2]。将微乳加至凝胶基质中制成的凝胶,即可称为微乳凝胶(microemulsionbased gels, MBGs)^[3]。

本文以左金丸作为模型药,以盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱为指标成分,探讨不同微乳配方对左金微乳凝胶透皮吸收的影响。

1 试剂与仪器

Waters Alliance 高效液相色谱仪(美国), 2695 溶剂管理系统, 2996 二极管阵列检测器, Empower² 色谱工作站, 透皮扩散实验仪 TK-12B 型(上海锺凯科技贸易有限公司)。

卡波姆(BF Goodrich CO. 公司), 羟丙甲基纤维素(美国陶氏), 聚维酮(德国 BASF), PEG400, 95%

[收稿日期] 2010-03-10

[基金项目] 国家自然科学基金课题(30873444); 重大新药创制-中药研究关键技术(2009ZX09502-010); 重大新药创制-综合性中药新药研究开发技术大平台(2009ZX09301-005-05)

[第一作者] 梅莹, 硕士, 中药制药, Tel: 13426283114, E-mail: meiying0520@126.com

[通讯作者] *刘淑芝, 研究员, 中药制药, Tel: 010-84043227, E-mail: liushuzi2004@sina.com

乙醇、磷酸均为分析纯(北京化学试剂公司),乙腈为色谱纯(Fisher 公司),十二烷基磺酸钠为化学纯(国药集团化学试剂有限公司)。

黄连和吴茱萸提取物自制,O/W 型微乳 A,B,C 自制,对照品:盐酸巴马汀(批号 110732-200506);盐酸小檗碱(批号 110713-200208);吴茱萸碱(批号 0802-200003);吴茱萸次碱(批号 110801-200304);以上对照品均购自中国药品生物

制品检定所,供含量测定用。

2 含量测定方法学考察

2.1 色谱条件 色谱柱 Accurasil-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm,5 μm),检测波长 245 nm;柱温 30 ℃;流速 1 mL·min⁻¹;流动相乙腈-0.1% 磷酸水溶液(50:50)(每 100 mL 加十二烷基磺酸钠 0.1 g)^[4]。在上述色谱条件下,4 种生物碱色谱峰均达到基线分离,空白接受液无干扰,符合定量分析的要求。见图 1。

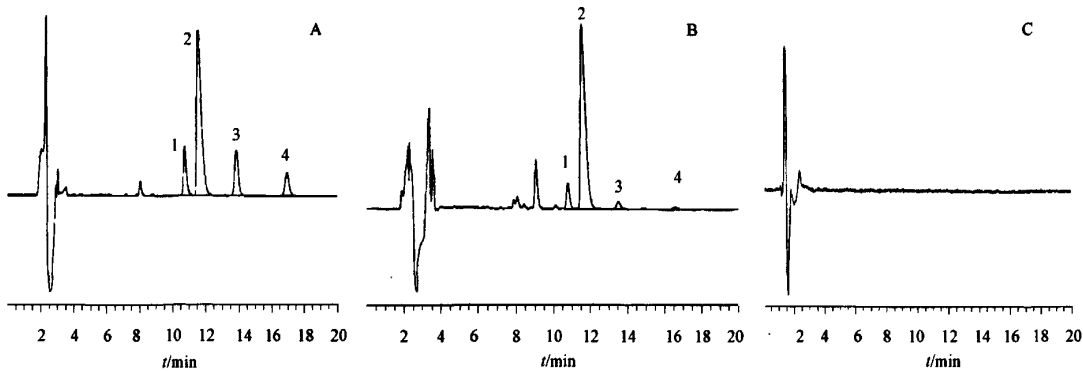


图 1 样品测定 HPLC

A. 混合对照品;B. 供试品;C. 阴性接收液;1. 盐酸巴马汀;2. 盐酸小檗碱;3. 吴茱萸碱;4. 吴茱萸次碱

2.2 线性关系考察 分别精密称取盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱对照品 0.56,0.63,0.56,0.48 mg,置 10 mL 量瓶中,加适量甲醇溶解,定容至刻度,摇匀,作为对照品溶液(分别为 0.056,0.063,0.056,0.048 g·L⁻¹)。将此溶液用甲醇稀释 10 倍(1→10)后进样 10 mL;稀释 100 倍(1→100)后,分别进样 2,5,10,15,20,25 μL,按 2.1 项下色谱条件,测定其中盐酸巴马汀,盐酸小檗碱,吴茱萸碱,吴茱萸次碱的峰面积,以对照品的进样量(μg)为横坐标,峰面积为纵坐标进行线性回归,绘制标准曲线。结果各成分的线性关系良好,见表 1。

表 1 4 种生物碱线性关系考察

组分	标准曲线	相关因子 r	线性范围/μg
盐酸巴马汀	$Y = 3 \times 10^6 X - 1\,322.6$	0.999 95	0.001 2 ~ 0.061 0
盐酸小檗碱	$Y = 3 \times 10^6 X + 3\,017.2$	0.999 90	0.007 2 ~ 0.361 0
吴茱萸碱	$Y = 9 \times 10^6 X - 3\,098$	0.999 45	0.000 6 ~ 0.031 0
吴茱萸次碱	$Y = 6 \times 10^6 X - 2\,810$	0.999 65	0.000 5 ~ 0.025 0

2.3 精密度的试验 将供试品溶液 20 μL 注入液相色谱仪中连续进样 6 次,测定其峰面积,经计算 4 种指标性成分的 RSD 分别为 1.57%,0.97%,1.47%,1.51%,表明仪器的精密密度良好;将供试品溶液 20 μL 于 3 日内每日分别连续进样 3 次,测定峰面积,

经计算 4 种指标性成分的 RSD 分别为 1.03%,0.67%,1.82%,1.87%,表明精密度良好。

2.4 重复性试验 取 6 份供试品溶液,分别进样,测定峰面积。经计算,4 种指标性成分的 RSD 分别为 1.16%,0.40%,1.19%,1.58%,重复性良好。

2.5 稳定性试验 取同一供试品溶液,分别在样品制备后第 0,2,4,8,10,24,48 h 进样,测定峰面积。经计算,4 种指标性成分的 RSD 分别为 1.93%,0.45%,0.51%,1.94%,表明样品的稳定性良好。

2.6 加样回收率试验 取已知含量的 6 份供试品溶液,按样品:对照品 1:1 的量分别加入 4 种对照品混合溶液,使其完全溶解并混匀,过 0.22 μm 的微孔滤膜,作为供试品溶液,注入 HPLC 仪,测定峰面积。经计算,4 种指标成分的 RSD 均 < 3%,表明方法的准确度良好,见表 2。

3 透皮渗透方法与结果

3.1 微乳凝胶的制备 取卡波姆、羟丙甲基纤维素适量,分别加微乳 A,B,C 充分溶胀成透明胶体,再加入处方量的黄连和吴茱萸提取物及其他辅料,搅匀,最后加入 pH 调节剂,搅匀,得左金微乳凝胶 A,B,C。制得的左金微乳凝胶 A 样品中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的质量分数分别为 0.230 4,

4. 201 5, 0. 038 5, 0. 040 0 mg·g⁻¹; 左金微乳凝胶 B 样品中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的质量分数分别为 0. 254 2, 4. 636 9, 0. 039 4, 0. 040 9 mg·g⁻¹; 左金微乳凝胶 C 样品中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的质量分数分别为 0. 251 1, 4. 643 4, 0. 038 7, 0. 041 4 mg·g⁻¹。

表 2 4 种生物碱加样回收率试验 %				
No.	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	吴茱萸碱	吴茱萸次碱
1	99. 310 1	97. 729 2	98. 093 8	99. 691 1
2	96. 597 2	100. 254 2	94. 639 8	104. 690 8
3	97. 497 7	101. 348 3	98. 615 9	101. 111 6
4	98. 919 3	100. 451 3	100. 463 4	99. 941 8
5	98. 015 0	99. 779 9	99. 318 8	101. 306 6
6	97. 665 2	97. 700 3	100. 001 5	101. 766 2
平均回收率	98. 00	99. 54	98. 52	101. 42
RSD	1. 01	1. 51	2. 12	1. 77

3. 2 离体鼠皮的制备 将年龄适宜的健康小鼠处死后, 用脱毛剂将小鼠毛小心脱去, 冲洗干净, 剪下皮肤, 小心剥离脂肪, 选取完整的皮肤, 用生理盐水冲洗干净, 备用。

3. 3 体外透皮实验^[5] 实验使用垂式 Franz 扩散池, 接收液为 PEG400-95% 乙醇-水(1: 3: 6)。实验过程: 将 2 g 凝胶样品紧密涂布于皮肤角质层上, 排净气泡, 然后固定于扩散装置的扩散室和接收室之间, 在接收室中注满接收液, 排尽气泡。磁力搅拌器转速 400 r·min⁻¹, 水浴温度 32 ℃, 扩散池容积 18 mL, 有效扩散面积为 2. 834 cm²。分别在 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 取样, 取样时将接收室中的液体全部倒出, 同时补加同样体积的新鲜接收液; 将倒出液体过 0. 22 μm 微孔滤膜后, 测定其中盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量, 计算透过量。按下式计算单位面积累积透过量 Q。

$$Q = [\sum_{i=1}^n C_n] \times V / S$$

式中, Q: 单位面积累积释放(透过)量, C_n: 第 n 次取样时接收液中药物浓度, V: 取样体积, S: 有效扩散面积。
3. 4 左金微乳凝胶 A, B, C 透皮实验结果 以指标成分的单位面积累积透过量 Q 对时间 t 作图, 结果见图 2; 以 24 h 平均累积透皮量对 t 进行动力学方程拟合, 结果见表 3 ~ 5; 24 h 各成分累积透过率比较, 结果见表 6。

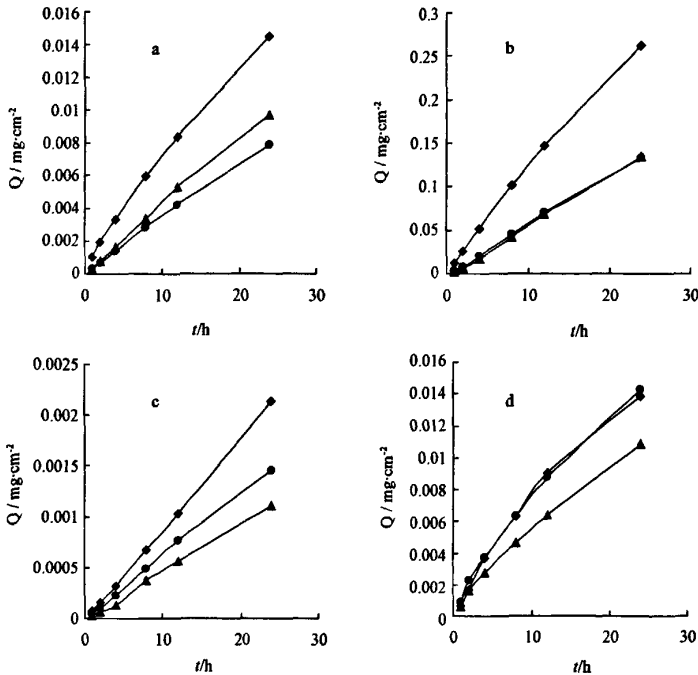


图 2 3 种微乳凝胶透皮曲线
a. 巴马汀; b. 小檗碱; c. 吴茱萸碱; d. 吴茱萸次碱
—◆—微乳凝胶 A; —▲—微乳凝胶 B; —●—微乳凝胶 C

表 3 左金微乳凝胶 A 的体外透皮曲线

指标成分	拟合曲线	经皮渗透速率 / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	R
盐酸巴马汀	$Q=0.64t+0.9$	0.64	0.994 1
盐酸小檗碱	$Q=10.8t+8$	10.81	0.995 0
吴茱萸碱	$Q=0.09t-0.03$	0.09	0.999 8
吴茱萸次碱	$Q=0.06t+0.1$	0.06	0.968 8

表 4 左金微乳凝胶 B 的体外透皮曲线

指标成分	拟合曲线	经皮渗透速率 / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	R
盐酸巴马汀	$Q=0.43t+0.02$	0.43	0.997 3
盐酸小檗碱	$Q=5.82t-4.8$	5.82	0.999 3
吴茱萸碱	$Q=0.05t-0.03$	0.05	0.997 7
吴茱萸次碱	$Q=0.04t+0.08$	0.04	0.988 5

表 5 左金微乳凝胶 C 的体外透皮曲线

指标成分	拟合曲线	经皮渗透速率 / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	R
盐酸巴马汀	$Q=0.32t+0.06$	0.32	0.997 8
盐酸小檗碱	$Q=5.74t-1.8$	5.74	0.998 6
吴茱萸碱	$Q=0.06t-0.01$	0.06	0.998 4
吴茱萸次碱	$Q=0.06t+0.1$	0.06	0.983 2

表 6 不同处方的微乳凝胶中有效成分 24 h 累积透过的比较 %

处方	盐酸巴马汀	盐酸小檗碱	吴茱萸碱	吴茱萸次碱
A	17.80	17.62	15.72	9.79
B	10.80	8.21	8.00	7.51
C	8.88	8.11	10.66	9.79

表 6 结果显示,盐酸巴马汀、盐酸小檗碱的 24 h 累积透过率的大小比较为:微乳凝胶 A 最大,微乳凝

胶 B 次之,微乳凝胶 C 最差;吴茱萸碱和吴茱萸次碱的 24 h 累积透过率大小比较为:微乳凝胶 A 与微乳凝胶 C 的曲线几乎重合,微乳凝胶 B 次之。

4 讨论

本研究结果显示,对于不同的有效成分(盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱),微乳 A、B、C 的经皮渗透能力不同,微乳配方 A 好于 B 和 C,分析原因可能是由于微乳配方 A 中油相成分含量较大,促进了有效成分在其中的溶解,增加了透皮量;对于同一有效成分,微乳 A、B、C 的经皮渗透能力也有不同,说明微乳配方中油相、表面活性剂、助表面活性剂等用量比例的不同,对药物的经皮渗透是有影响的。综上所述,微乳处方的不同构成,直接影响药物的经皮渗透效果。其作用机制后续研究将做进一步探讨。

[参考文献]

[1] GASCO M R. Microemulsions in the pharmaceutical field: Perspectives and applications, in industrial application of microemulsions [M]. Newyork Marcel Dekker Inc, 1997: 97.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]二部. 北京:化学工业出版社,2005:附录 12.

[3] Chern H B, Chang X L, Du D R, et al. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery [J]. Int J Pharm, 2006, 315(1/2):52.

[4] 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,2005:214.

[5] 刘淑芝,彭丽华,郭春燕,等. 两种巴布剂基质体外释放度的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(6):5.

[责任编辑 仝燕]

不同微乳配方对药物经皮渗透的影响

作者: [梅莹](#), [冯伟红](#), [刘淑芝](#), [易红](#), [杨华](#), [杜茂波](#), [MEI Ying](#), [FENG Wei-hong](#), [LIU Shu-zhi](#), [YI Hong](#), [YANG Hua](#), [DU Maobo](#)
作者单位: [中国中医科学院中药研究所, 北京, 100700](#)
刊名: [中国实验方剂学杂志](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF EXPERIMENTAL TRADITIONAL MEDICAL FORMULAE](#)
年, 卷(期): 2010, 16(10)
被引用次数: 4次

参考文献(5条)

1. [GASCO M R](#) [Microemulsions in the pharmaceutical field: Perspectives and applications, in industrial application of microemulsions](#) 1997
2. 国家药典委员会 [中华人民共和国药典二部](#) 2005
3. [Chern H B](#); [Chang X L](#); [Du D R](#) [Microemulsionbased hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery](#) [外文期刊] 2006(1/2)
4. 国家药典委员会 [中华人民共和国药典一部](#) 2005
5. [刘淑芝](#); [彭丽华](#); [郭春燕](#) [两种巴布剂基质体外释放度的研究](#) [期刊论文] - [中国实验方剂学杂志](#) 2005(06)

本文读者也读过(3条)

1. [秦剑](#), [刘淑芝](#), [张强](#), [杨华](#), [杜茂波](#), [金日显](#), [易红](#), [李曼玲](#), [QIN Jian](#), [LIU Shu-zhi](#), [ZHANG Qiang](#), [YANG Hua](#), [DU Maobo](#), [JIN Ri-xian](#), [YI Hong](#), [LI Man-ling](#) [左金微乳凝胶与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究](#) [期刊论文] - [中国实验方剂学杂志](#) 2009, 15(12)
2. [管咏梅](#), [赵益](#), [陈丽华](#), [王森](#), [朱卫丰](#), [刘红宁](#), [GUAN Yong-mei](#), [ZHAO Yi](#), [CHEN Li-hua](#), [WANG Sen](#), [ZHU Wei-feng](#), [LIU Hong-ning](#) [雷公藤微乳凝胶释药性能研究](#) [期刊论文] - [中国实验方剂学杂志](#) 2010, 16(17)
3. [桂双英](#), [开伟华](#), [周亚球](#) [丹皮酚微乳凝胶的研制](#) [会议论文] - 2009

引证文献(4条)

1. [易红](#), [杨华](#), [高进](#), [刘淑芝](#), [杜茂波](#) [O/W型微乳凝胶粒度分布特性的研究](#) [期刊论文] - [中国实验方剂学杂志](#) 2011(17)
2. [成龙](#), [王彦礼](#), [刘淑芝](#), [王岚](#), [易红](#), [杜茂波](#), [杨华](#), [梁日欣](#), [殷小杰](#) [左金丸微乳凝胶与水凝胶中6种主要生物碱的药代动力学比较研究](#) [期刊论文] - [中国中药杂志](#) 2011(23)
3. [徐小燕](#), [邱碧茵](#), [潘林梅](#) [微乳透皮给药载体的制备及透皮影响因素研究进展](#) [期刊论文] - [中国药房](#) 2011(37)
4. [雷伟](#), [林华庆](#), [周小圆](#) [微乳液凝胶经皮给药新载体研究进展](#) [期刊论文] - [中国药师](#) 2011(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgsyfxjzz201010001.aspx