

α -细辛醚贴剂的家兔相对生物利用度研究

姜丽丽 徐敏 金大源 梁文权¹ 鲁沁渊¹ (杭州 310006 浙江省中医院药剂科;¹ 杭州 310006 浙江大学药学院)

摘要 目的:测定 α -细辛醚凝胶贴剂在家兔体内的相对生物利用度。方法:家兔口服和透皮贴剂交叉试验,分别测定血药浓度和AUC,采用3P97软件中的统计程序计算生物利用度。结果:家兔体内生物利用度试验表明, α -细辛醚贴剂的生物利用度明显高于胶囊剂,贴剂与胶囊剂相对生物利用度为1167.6%。结论:由于 α -细辛醚的生物利用度很低,只有2.75-5%,因此,我们制备了 α -细辛醚贴剂,实验结果表明,贴剂的生物利用度明显提高, α -细辛醚贴剂这一剂型对 α -细辛醚的吸收和利用都是较为有利的。

关键词 α -细辛醚贴剂;相对生物利用度

The relative bioavailability of α -asarum patch on rabbit

Jiang Lili, Xu Min, Jin Dayuan, Liang Wenquan¹, Lu Qingyuan¹ (Zhejiang hospital of TCM 310006; ¹ College of pharmacy in zhejiang university 310006)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To determine the relative bioavailability of α -asarum patch *in vivo* on rabbit to prove the feasibility of α -asarum patch. **METHOD:** A crossover test is used on rabbit with oral administration and dermal patch. Drug concentration in blood and AUC are determined respectively, then to figure out the relative bioavailability of α -asarum patch. **RESULTS:** The relative bioavailability of α -asarum patch test prove that the bioavailability of α -asarum patch is obviously superior to capsule. The relative bioavailability of α -asarum patch and capsule is 1167.6%. **CONCLUSION:** Because the bioavailability of α -asarum in oral administration is about 2.75% to 5%, we prepare the α -asarum patch. The test results prove that the dermal patch can enhance the bioavailability of α -asarum.

KEY WORDS α -asarum patch, relative bioavailability

α -细辛醚(2,4,5-三甲氧基-1-丙稀基苯,又名 α -细辛脑, α -Asaronum)原是天南星科植物石菖蒲(*Acorus gramineus* Soland.)的主要成分之一,自60年代起,国内外对 α -细辛醚进行了广泛的研究, α -细辛醚单体经药理和临床研究表明,具有镇静、平喘、祛痰、止咳、抗痲等作用。目前,已有广西柳州制药有限公司人工合成并制成片剂上市。

据文献报道, α -细辛醚胶囊的绝对生物利用度为2.75%,片剂为5%[杨正鸿,吴闯. α -细辛醚在人体的生物利用度研究.中国医院药学杂志1997,17(4):165-167],因此,无论是胶囊还是片剂, α -细辛醚的生物利用都是很低的。本研究基于透皮给药的优点,根据药物的性质,以及临床应用的需求,我们对 α -细辛醚贴剂进行研究,并比较 α -细辛醚贴剂和 α -细辛醚胶囊进行生物利用度。

1 材料

1.1 药品与试剂

α -细辛醚纯品(广西柳州制药厂提供)

α -细辛醚凝胶贴剂(自制 批号:20000510、20000520)

乙醚(分析纯 上海马陆制药厂 批号:991206)

甲醇(HPLC 上海化学试剂研究所 批号:990323)

肝素注射液(徐州万邦生化制药有限公司 批号:

20000115)

1.2 实验动物

家兔(浙江大学湖滨校区实验动物中心提供)。

1.3 仪器

高效液相色谱仪:HP1100系列

检测器:HP1100系列可变波长检测器

2 方法

2.1 贴剂的制备方法

PVA-124 0.7g,CMC-Na 0.7g,丙二醇10ml,吐温0.5ml,Azone1ml,西黄蓍胶1.2g。加含0.3%尼泊金乙酯的蒸馏水(取3g尼泊金乙酯,加入1000ml的蒸馏水中煮沸,搅拌,使溶解,冷却即得)浸泡一定时间,水浴加热使溶,将0.2g α -细辛醚溶于1ml95%乙醇中,加入到基质中混匀,加蒸馏水配成20ml。摊涂于培养皿中即得基质。将基质摊于涂有压敏胶的无纺布上,再盖上铝塑膜作保护层,即得 α -细辛醚经皮给药贴剂。

2.2 给药方法和血样采集

口服给药:四只家兔,将 α -细辛醚纯品0.4g装于胶囊中给药。给药后分别在0.25,0.5,0.75,1,1.25,1.5,2,3,4,6,8,12h从耳缘静脉取血。血样离心分离后,取血清供测定

Key words: α -asarum patch, relative bioavailability

用。

透皮给药:四只家兔,在家兔腹部经去毛处理后的皮肤上贴上一块面积为 100cm² 的 α - 细辛醚凝胶贴剂(含药 0.4g)。在给药后 2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,24,28,32,35,38,40,48h 从耳缘静脉取血。血样处理方法同口服给药。

2.3 血药浓度测定

2.3.1 色谱条件

色谱柱: Hypersil ODS 5 μ m 4.0mm $\times$ 250mm

流动相: 乙腈:水(55:45, v/v)

流速: 1 ml/min

柱温: 室温

测定波长: 256nm

出峰时间: 6.4min

2.3.2 血样预处理

取血清 0.1 ml,加入 2 ml 乙醚提取二次,旋涡振荡 2 min,离心 5 min(4000r/min),吸取上层清液,合并二次提取液,低温吹干,用 100 μ l 甲醇定容,取 20 μ l 进样 HPLC,测得峰面积的积分值,代入回归方程,求得血药浓度。

2.3.3 标准曲线的制备

精密称取 α - 细辛醚对照品 34.6 mg,用 95 %的乙醇溶解,置 100 ml 容量瓶中,用 95 %的乙醇加到刻度,配成 346 μ g/ml 的 α - 细辛醚标准溶液,取此标准溶液 0.2 ml,置 100 ml 容量瓶中,用 95 %的乙醇稀释到刻度,配成 692ng/ml 的 α - 细辛醚标准溶液,取此液,加入空白血清 0.1 ml,配成含 α - 细辛醚 69.2ng/ml,103.8 ng/ml,138.4 ng/ml,207.6ng/ml,276.8 ng/ml,415.2 ng/ml,830.4 ng/ml 的血清液,旋涡振荡使混匀,用 2.2.2 所述方法处理,以 HPLC 测定上述溶液的峰面积,以浓度对峰面积的积分值作标准曲线,

$$y = 0.0744x + 0.6005, r = 0.9999.$$

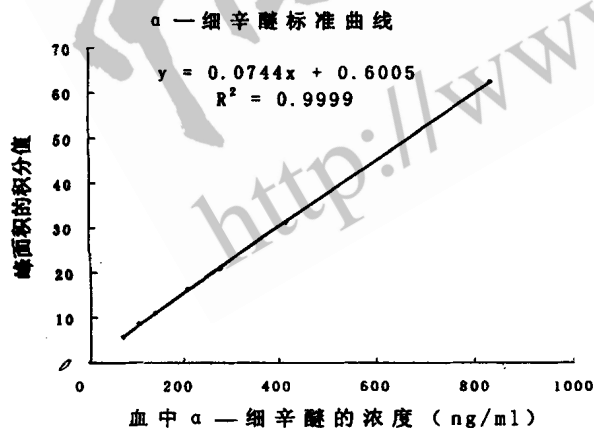


图 1 α - 细辛醚标准曲线

2.3.4 方法回收率

取空白家兔血清 0.1 ml,分别精确加入 α - 细辛醚对照溶液适量,使浓度为 10,50,100,150,200ng/ml,以血样预处理的方法提取。每个浓度平行做三份,上述五个浓度的方法回收率分别为 105.8 %,104.4 %,96.2 %,97.3 %,98.7 %,平均为 100.48 %。方法回收率的 RSD < 5.44 %。

2.4 数据处理

采用 3P97 软件中的统计程序计算生物利用度。

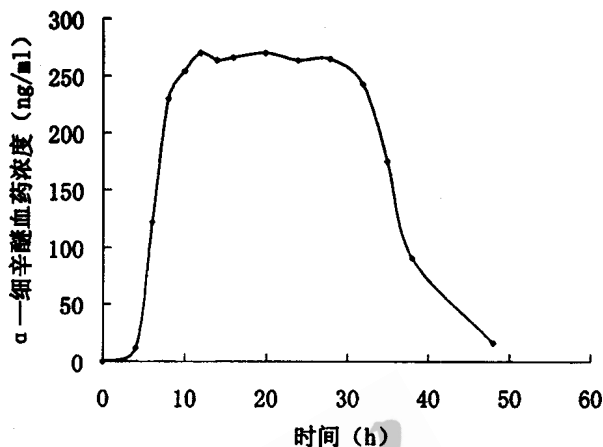


图 2 α - 细辛醚凝胶贴剂经兔皮吸收的血药浓度 - 时间曲线

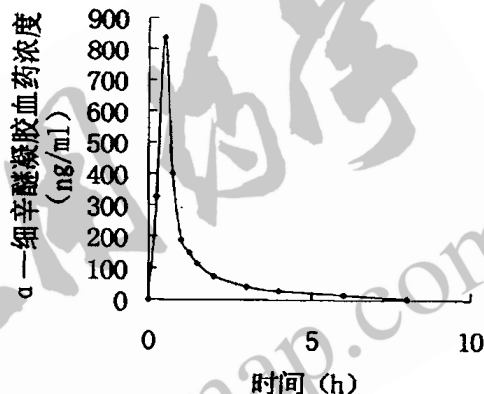


图 3 α - 细辛醚胶囊家兔口服血药浓度 - 时间曲线

表 1 α - 细辛醚凝胶贴剂和 α - 细辛醚胶囊剂的生物利用度

生物利用度 (ng/ml) $\cdot$ h	贴剂	胶囊剂
AUC	8279.6	709.102

3 结果和讨论

3.1 四只家兔的平均血药浓度 - 时间曲线见图 2 和图 3。 α - 细辛醚是脂溶性很强的药物,水溶性差可能是其口服制剂生物利用度低的重要原因,而 α - 细辛醚贴剂能较好地解决这一问题。

3.2 据文献报道[杨正鸿,吴闯, α - 细辛醚在人体的生物利用度研究.中国医院药学杂志 1997,17(4):165-167], α - 细辛醚胶囊的绝对生物利用度为 2.75 %,片剂为 5 %,因此,无论是胶囊还是片剂, α - 细辛醚的生物利用都是很低的。 α - 细辛醚凝胶贴剂的生物利用度明显高于胶囊剂,凝胶贴剂与胶囊剂相对生物利用度为 1167.6 %。可见 α - 细辛醚凝胶贴剂这一剂型对 α - 细辛醚的吸收和利用都是较为有利的。

3.3 据文献报道[杨正鸿,吴闯, α - 细辛醚在人体的生物利用度研究.中国医院药学杂志 1997,17(4):165-167] α - 细辛醚的用量为 60 mg,每日三次,胶囊的绝对生物利用度为 2.75 %,而人体的透皮速率为 15 μ g/cm² $\cdot$ h⁻¹,计算贴剂的面积为 13.8cm²。

收稿日期:2001-08-27