

## 青藤碱微乳与凝胶的皮肤渗透性比较

张先洲<sup>1</sup>, 陈晓清<sup>2</sup>, 祝红达<sup>2</sup>, 潘细贵<sup>1</sup> (1. 武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060; 2. 武汉大学药学院, 武汉 430072)

**摘要:**目的 比较青藤碱微乳和凝胶对离体大鼠皮肤的透皮能力。方法 以油酸-聚山梨酯-80-无水乙醇-水作为微乳的组成, 采用改进的 Franz 扩散池研究青藤碱微乳和凝胶的透皮行为, 用高效液相色谱法测定青藤碱浓度。结果 青藤碱微乳的透皮速率大于青藤碱凝胶 ( $P < 0.01$ ), 青藤碱微乳平均透皮速率为  $116.44 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , 青藤碱凝胶为  $89.93 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。结论 青藤碱微乳有很强的透皮能力, 有望成为青藤碱的新型透皮给药制剂。

**关键词:**青藤碱; 微乳; 凝胶; 经皮渗透

中图分类号: R944.15; R943.43 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)06-0518-03

### Study on the Transdermal Penetration of Sinomenine Microemulsion and Gel

ZHANG Xian-zhou<sup>1</sup>, Chen Xiao-qing<sup>2</sup>, ZHU Hong-da<sup>2</sup>, PAN Xi-gui<sup>1</sup> (1. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Pharmacy School, Wuhan University, Wuhan 430079, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the transdermal delivery ability of sinomenine microemulsions and gels. **METHODS** The microemulsions were prepared with the formulation containing oleic acid-tween-80-dehydrated alcohol-water. The permeation flux of sinomenine was determined *in vitro* using Franz diffusion cell fitted with rat skin. The content of sinomenine was measured by HPLC. The transdermal characteristics of sinomenine microemulsion were compared with sinomenine gels. **RESULTS** The permeation rate of sinomenine microemulsion was significantly higher than that of sinomenine gels. The average permeation rate of sinomenine microemulsion was  $116.44 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , sinomenine gel was  $89.93 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  *in vitro*. **CONCLUSION** These results indicated that the microemulsion system with high permeation rate may be a potential vehicle for the transdermal delivery of sinomenine. **KEY WORDS:** sinomenine; microemulsion; gel; transdermal penetration

青藤碱是从防己科植物青风藤的根茎中提取的生物碱单体, 临床可用于治疗风湿、类风湿性关节炎及心律失常等。青藤碱口服后存在生物利用度低、半衰期短、有胃肠道不良反应、经体循环后到达病变部位药量少等缺点<sup>[1]</sup>, 因此青藤碱的透皮给药制剂已受到广泛的关注<sup>[2-5]</sup>。微乳是一种外观透明、粒径小于 100 nm、热力学稳定的体系, 具有许多其它透皮制剂不可比拟的优点: 可极大增加难溶性药物的溶解度, 具有热力学稳定性, 能显著增加药物的局部传递等<sup>[6]</sup>。文献<sup>[7-8]</sup>对青藤碱微乳和凝胶的处方和制备工艺进行了研究, 本试验比较青藤碱微乳和凝胶的经皮渗透行为。

#### 1 材料和仪器

##### 1.1 药物、试剂及动物

盐酸青藤碱 (陕西太康生物科技公司, 批号 R0051024), 青藤碱对照品 (中国药物生物制品检定所, 批号 0774-200206), 油酸 (天津市广成化学试剂有限公司), 聚山梨酯-80 (国药集团化学试剂有限公司), 甲醇、乙腈均为色谱纯, 其它试剂均为分析纯, 水为纯化水。SD 大鼠 (武汉大学医学院

动物中心提供)。

##### 1.2 仪器

HJ-3 恒温磁力搅拌器 (江苏医疗仪器厂)、DDS-11A 数显电导率仪 (上海雷磁新泾仪器有限公司)、改良 Franz 扩散池、高效液相色谱仪 (美国戴安 p680, 紫外检测器)。

#### 2 方法与结果

##### 2.1 青藤碱微乳和凝胶的制备

**2.1.1 青藤碱微乳的处方及制备** 青藤碱 2 g, 油酸 5 mL, 聚山梨酯-80 18 mL, 无水乙醇 27 mL, 水加至 100 mL。按处方比例将表面活性剂和助表面活性剂混匀置于具塞平底锥形瓶中, 在 25℃ 恒温磁力搅拌器搅拌下加入油酸, 取处方量青藤碱加入上述混合溶液中搅拌至完全溶解, 然后按比例滴入水相, 在磁力搅拌器下搅拌, 制得 2% 的淡黄色澄清透明青藤碱微乳。

**2.1.2 青藤碱凝胶的处方及制备** 青藤碱 2 g, 卡波姆 940 2 g, 丙二醇 15 mL, 无水乙醇 30 mL, 三乙醇胺 3 g, 促透剂适量, 水加至 100 g。按处方比例将卡波姆均匀撒于适量水上,

基金项目: 湖北省科技攻关课题 (2006AA301C02)

作者简介: 张先洲, 男, 硕士, 副教授, 硕士生导师

Tel: 15972053909

E-mail: mxzx@163.com

静置,使充分溶胀,将青藤碱用丙二醇和无水乙醇溶解,加入至卡波姆基质中,搅拌,加三乙醇胺调 pH 6.0~6.5,加入促透剂,加水至足量。

## 2.2 青藤碱微乳和凝胶体外透皮实验

### 2.2.1 色谱条件与系统适应性

色谱柱: Shim-pack CLC-TMS (6.0 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相: 0.5%三乙胺溶液-0.2%冰醋酸-乙腈 (35:43:22); 检测波长: 262 nm; 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; 柱温: 室温; 进样量: 20 μL。在此色谱条件下,辅料对青藤碱的测定无干扰,理论板数以青藤碱计算不小于 4000,见图 1。

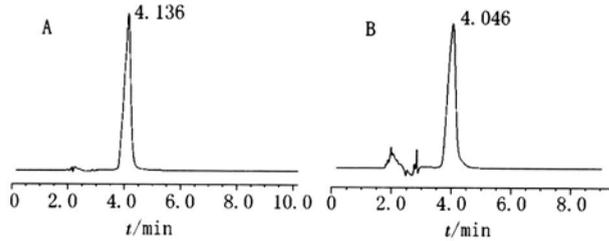


图 1 HPLC 色谱图

A - 对照品; B - 样品

Fig 1 HPLC chromatogram

A - reference substance; B - sample

### 2.2.2 标准曲线

精密称取 60 °C 下减压干燥至恒重的青藤碱对照品 4.43 mg,置 25 mL 量瓶中,用甲醇适量使溶解并稀释至刻度,摇匀得浓度为 177.2 μg · mL<sup>-1</sup> 的对照品贮备液。分别取贮备液 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4 mL 至 10 mL 量瓶,用甲醇稀释至刻度,取各对照品溶液 20 μL 进样,以青藤碱的浓度 X 对峰面积 Y 进行线性回归,求得回归方程  $Y = 0.1756 + 0.2508 X$  ( $r = 0.9998$ ),结果表明,青藤碱浓度在 3.54 ~ 177.2 μg · mL<sup>-1</sup> 内线性关系良好。方法回收率为 98.40%,日内、日间 RSD 分别为 0.91%, 1.22%。

### 2.2.3 离体大鼠皮肤的制取

取雄性大鼠 (180 ~ 220 g),脱毛剂脱毛后饲养 24 h,断颈处死,取腹部皮肤,去除皮下脂肪,用生理盐水冲洗干净并浸泡在生理盐水中,备用。采用改良 Franz 扩散池,将皮肤固定在扩散池的接合部,角质层朝向供给池,真皮层与接受室相接。在接收室中注入接收液 16 mL,保持 (37 ± 0.5) °C 恒温水浴,在磁力搅拌下预平衡 1 h。于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 分别取出全部接受液,并迅速补充等体积新鲜接收液,并排除接收室中的气泡。样液以 0.45 μm 微孔滤膜滤过,按“2.2.1”项下方法测定接受液中青藤碱的含量,按以下公式计算单位面积累积透过量 ( $Q, \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ):

$$Q = \frac{1}{A} \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot 16$$

式中  $C_i$ : 第  $i$  个取样点测得的药物浓度 ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ); A: 有效透皮面积 ( $\text{cm}^2$ )。

### 2.2.4 接受液的筛选

接受液的选择应使实验过程中尽量保持漏槽状态,本试验分别以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液、生理盐水、2% PEG-400 水溶液为接受液,按“2.2.3”项下方法研究不同接受液对相同处方的青藤碱微乳皮肤渗透性的影响,所得方程分别为:  $Q_{\text{PBS}} = 31.62 + 102.98 t$ ,  $r = 0.9989$ ;  $Q_{\text{NaCl}} = -29.58 + 76.497 t$ ,  $r = 0.9980$ ;  $Q_{\text{PEG-400}} = -15.63 + 108.06$

$t$ ,  $r = 0.9990$ 。可见青藤碱微乳在 2% PEG-400 水溶液的透皮速率常数最高,因此确定采用 2% PEG-400 水溶液为接受液。

### 2.2.5 青藤碱微乳与凝胶的经皮渗透结果

分别在供给池中加入青藤碱微乳和盐酸青藤碱凝胶 (含青藤碱 20 mg),以累积透过量 Q 和时间 t 线性回归,方程分别为  $Q_{\text{凝胶}} = 89.93 t - 29.59$  ( $r = 0.9963$ ,  $n = 3$ ),  $Q_{\text{微乳}} = 116.44 t + 14.02$  ( $r = 0.9996$ ,  $n = 3$ ),将两者体外透皮实验结果进行 t 检验,二者透皮速率具有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。平均累积释药曲线见图 2。

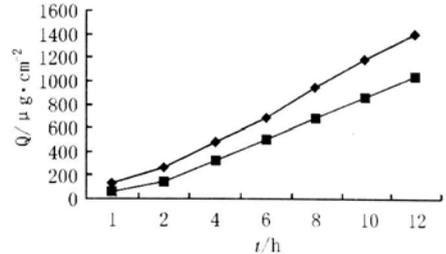


图 2 青藤碱微乳和青藤碱凝胶的平均透皮曲线

◆ - 青藤碱微乳; ■ - 青藤碱凝胶

Fig 2 Average cumulative release of sinomenine microemulsion and sinomenine gels

◆ - sinomenine microemulsion; ■ - sinomenine gels

## 3 讨论

制备微乳所选用的油相和混合表面活性剂通常也是促渗剂,因此油相和混合表面活性剂的选择和用量对微乳透皮行为都有较大影响。通过预实验发现青藤碱在油酸中有较好的溶解度,而且自身又是一种促渗剂,能增强角质层脂质流动而促进皮肤渗透,但微乳中也并不是油酸量越多,药物透皮速率越高,其用量应通过实验优化。从实验结果可知当油酸由 3% 增加至 5% 时,在不同  $K_m$  值下青藤碱稳态流量都在增大,继续增大至 8% 时,青藤碱透皮速率反而减小。适量的表面活性剂能增加药物的溶解度但含量过多时则使药物增溶在胶束溶液中阻碍药物的释放。与青藤碱凝胶的体外透皮行为比较可知青藤碱微乳透皮速率大于青藤碱凝胶的,12 h 累积透过量分别是  $(1412.74 \pm 51.96) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$  和  $(1049.57 \pm 55.31) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ,表明青藤碱微乳具有更强的透皮能力,有望开发成新的青藤碱透皮给药制剂。

## REFERENCES

- [1] ZHOU L L. The study of dependability of drug cumulative release and blood drug concentration change in experimental medicine generation dynamics [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 1996, 18(9): 176-178.
- [2] Shenyang Pharmaceutical University. A HCl sinomenine cataplasm and its preparation: China, 200410021120. 6 [P]. 2004-12-29.
- [3] ZHOU L L, LIU Q, LI R. The study of sinomenine plaster release degrees [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 1999, 21(6): 279-281.

- [ 4 ] REJOY Pharmaceutical. HCl sinomenine sprays and its preparation technology: China, 03134370. 8[ P ]. 2004-03-03.
- [ 5 ] ZHANG X Z, LUO S D, LUO Y, *et al.* The study of stability of sinomenine gels [ J ]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2001, 26( 3 ): 204-205.
- [ 6 ] GASCO M R. Microemulsions in the pharmaceutical field: perspectives and applications, in Industrial Applications of microemulsions [ M ]. Eds. New York: Marcel Dekker, Inc, 1997: 97-122.
- [ 7 ] ZHANG X Z, ZHOU J, HE W, *et al.* Penetration of transdermal enhancers on percutaneous permeation of sinomenine gels *in vitro* [ J ]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2004, 10( 35 ): 1115-1118.
- [ 8 ] ZHANG X Z, ZHU H D, XIA L, *et al.* Preparation and phase diagram of sinomenine microemulsion [ J ]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2006, 26(10), 1228-1231.

收稿日期: 2007-08-29