

的方式从疏水核芯中释放出来；其释药速度受到释放介质 pH 的影响，体外释放具有一定的 pH 依赖性。这主要与药物的溶解度以及载体的性质有关：阿霉素在酸性条件下的溶解度较大，而壳寡糖/水杨酸纳米粒上残留的自由氨基，在酸性条件下被质子化，将缠绕的纳米粒链段变得柔软，松散，因此，被包裹的阿霉素被渐渐释放。实验中制得的壳寡糖/水杨酸有望成为潜在的药物载体材料。

REFERENCES

- [1] LU Y, CHEN D M, XIONG Y. Research progress and developing trends on anti-tumor drugs [J]. Chin Bull Life Sci(生命科学), 2012, 24(6): 535-542.
- [2] POUTON C W, PORTER C J. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(6): 625-637.
- [3] CONSTANTINIDES P P, TUSTIAN A, KESSLER D R. Toccol emulsions for drug solubilization and parenteral delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(9): 1243-1255.
- [4] CHEN M L. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: A regulatory perspective [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(6): 768-777.
- [5] LI C, WALLACE S. Polymer-drug conjugates. Recent development in clinical oncology [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8): 886-898.
- [6] VEGA-VILLA K R, TAKEMOTO J K, YAÑEZ J A, et al. Clinical toxicities of nanocarrier systems[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8): 929-938.
- [7] PEEK L J, MIDDAGH C R, BERKLAND C. Nanotechnology in vaccine delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8): 915-928.
- [8] CUI F D. Pharmaceutics(药剂学) [M]. Peking: People's Medical Publishing House, 2008: 388.
- [9] LEE J L, SANG C, ACHARYA G, et al. Hydrotropic solubilization of paclitaxel: Analysis of chemical structures for hydrotropic property [J]. Pharm Res, 2003, 20(7): 1022-1030.
- [10] CHO Y W L, SANG C, HUH K M, et al. Hydrotropic agents for study of *in vitro* paclitaxel release from polymeric micelles [J]. J Control Release, 2004, 97(2): 249-257.
- [11] DE CAMPOS A M, SANCHEZ A, ALONSO M J. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A [J]. Int J Pharm, 2001, 224(1/2): 159-168.
- [12] ZHANG C Q, SUN Y J, WU X L, et al. Pharmacokinetics, biodistribution, efficacy and safety of N-octyl-O-sulfate chitosan micelles loaded with paclitaxel [J]. Biomaterials, 2008, 29(9): 1233-1241.
- [13] LI G, ZHUANG Y L, MU Q, et al. Preparation, characterization and aggregation behavior of amphiphilic chitosan derivative having poly (L-lactic acid) side chains [J]. Carbohydr Polym, 2008, 72(1): 60-66.
- [14] MIN K H P, BAE S M, JO H G, et al. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles-encapsulated camptothecin enhance the drug stability and tumor-targeting in cancer therapy [J]. J Control Release, 2008, 127(3): 208-218.
- [15] WEI X H, NIU Y P, XU Y Y, et al. Salicylic acid-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticle for paclitaxel delivery [J]. J Bioactive Compatible Polymers, 2010, 25(3): 319-335.
- [16] ANDRES B S, MARTINA E K. Mucoadhesive polymers as platforms for peroral peptide delivery and absorption: synthesis and evaluation of different chitosan-EDTA conjugates [J]. J Control Release, 1998, 50(2/3): 215-223.
- [17] SLAUGHTER J N, SCHMIDT K M, BYRAM J L, et al. Synthesis and self-assembly properties of a novel [poly(ethylene glycol)]-fluorocarbon-phospholipids triblock copolymer [J]. Tetrahedron Lett, 2007, 48(22): 3879-3882.
- [18] TANG H B, CHEN H L, ZHOU Z M, et al. Tumor-targeted nanoparticles derived from pullulan acetate conjugate: Preparation, stability and release *in vitro* [J]. Chin J Tiss Eng Res(中国组织工程研究), 2012, 16(34): 6326-6330.
- [19] LUO Y, LI L, WANG Y G, et al. Preparation of HCPT-PLA nanoparticles using dialysis method and the research of their chemical and physical properties [J]. J Xiamen Univ(Nat Sci)(厦门大学学报: 自然科学版), 2010, 49(6): 832-837.
- [20] LIU L N. Antitumor activity of doxorubicin conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles [D]. Hangzhou, Zhejiang University, 2010.
- [21] KORSMEYER R W, GURNY R, DOELKER E, et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers [J]. Int J Pharm, 1983, 15(1): 25-35.
- [22] LEE P I, PEPPAS N A. Prediction of polymer dissolution in swellable controlled-release systems [J]. J Control Release, 1987, 6(1): 207-215.
- [23] KRATOCHVIL J P, HSU W P, KWOK V. How large are the micelles of di- α -hydroxy bile salts at the critical micellization concentrations in aqueous electrolyte solutions? Results for sodium taurodeoxycholate and sodium deoxycholate [J]. Langmuir, 1986, 2(2): 256-258.

收稿日期: 2013-08-30

颈痛舒贴片中芍药苷的体外透皮吸收研究

王平, 刘善新(山东省中医药研究院, 济南 250014)

摘要: 目的 研究颈痛舒贴片中芍药苷的体外透皮吸收特性, 为其临床应用提供参考。方法 采用改良 Franz 扩散池法, 以离体小鼠皮肤为透皮屏障, 生理盐水为接受介质, 用高效液相色谱法进行测定, 考察制剂中的芍药苷的累计透过量。结果 芍药苷累计透过量 Higuich 方程为 $Q=2.667t^{1/2}-4.204$, $r=0.8593$ 。结论 芍药苷的累计透过量符合 Higuich 方程。

基金项目: 山东省自主创新成果转化重大专项(2012ZHXX1C0405); 山东省科技发展计划项目(2010GSF10278); 济南市青年科技明星计划专项(20110117)

作者简介: 王平, 女, 硕士, 副研究员 Tel: (0531)2949847 E-mail: wangpingjinan@163.com

关键词: 颈痛舒贴片; 芍药苷; 体外透皮吸收

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0066-04

Study of Transdermal Absorption *in Vitro* of Paeoniflorin in Jingtong Shu Patch

WANG Ping, LIU Shanxin(Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the feature of transdermal absorption *in vitro* of paeoniflorin in Jingtong Shu patch so as to offer reference for its clinical application. **METHODS** Using improved Franz-type diffusion cell and excised mouse skin *in vitro* as transdermal barrier, with saline for accepting medium, the kinetics parameters such as cumulative permeation quantity were determined by high performance liquid chromatography. **RESULTS** The Higuich equation of paeoniflorin cumulative permeation was $Q=2.667t^{1/2}-4.204$, $r=0.859$. **CONCLUSION** The cumulative permeation of paeoniflorin is in accordance with Higuich equation.

KEY WORDS: Jingtong Shu patch; paeoniflorin; transdermal absorption *in vitro*

经皮给药系统(transdermal therapeutic systems, TTS)是指经皮肤敷贴方式给药, 药物由皮肤吸收进入全身血液循环并达到有效血药浓度, 实现疾病治疗或预防的一类制剂。广义的经皮给药系统包括软膏、硬膏、贴片、涂剂和气雾剂等。TTS系统具有不同于一般给药方法的独特优点, 可避免肝脏的首过效应和胃肠道的破坏, 维持较长的作用时间, 减少给药次数, 延长给药时间, 维持恒定的有效血药浓度, 降低药物毒性和不良反应, 提高疗效等。

颈痛舒贴片是根据临床验方开发的治疗神经根型颈椎病的药物, 其中赤芍为主药, 赤芍中芍药苷是主要成分, 具有显著的镇痛、镇静作用^[1], 但是它的体外透皮研究鲜有报道。体外透皮能力是评价经皮给药制剂生物利用度高低的指标, 也是控制制剂质量的重要途径。为了初步了解颈痛舒贴片中芍药苷的透皮吸收情况, 本实验进行了芍药苷的体外透皮试验研究^[2]。

1 材料

HH-4 数显电子恒温水浴锅(江苏金坛市晶玻实验仪器厂); JB-3 型恒温磁力搅拌器(上海雷磁新泾仪器有限公司); 改良型 Franz 扩散池(自制); BP211D 电子天平(德国 Sartorius); e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司)。芍药苷(中国食品药品检定研究院, 批号: 110736-200525, 供含量测定用)。甲醇为分析纯, 乙腈为色谱纯。

动物: 健康 KM 小鼠, ♀♂各半, 购自山东省实验动物中心, 合格证号: 鲁动质 SCXK(鲁)20090001 号。

2 方法与结果

2.1 供试皮肤的制备

将小鼠背部毛用剃须刀剃毛后, 脱颈椎处死, 剥离整个皮肤并除去皮下脂肪组织、血管及内膜等, 用蒸馏水冲洗, 再用生理盐水反复冲洗后使用。

2.2 试验方法

采用改良型 Franz 扩散装置(接受池体积为 18.0 mL, 接受池有效接触面积为 2.54 cm²), 固定装置, 在接受室中加入预温 37 ℃ 的生理盐水。将新鲜制备好的离体鼠皮以生理盐水洗净, 用脱脂棉吸干表面水分, 将颈痛舒贴片贴于皮肤表面, 然后将其固定在 Franz 扩散池中间, 使角质层朝向供给池。接受室加满生理盐水, 磁力搅拌器固定搅拌速度。分别于 1, 2, 6, 8, 12, 16, 24 h 将接收液全部取出, 平行 3 份, 每次合并接收液, 蒸干, 用甲醇约 50 mL 溶解转移至蒸发皿中, 蒸至近干, 残渣再以甲醇溶解并定容至 1 mL, 以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 作为供试品溶液, 进样测定, 并计算累积渗透量。

2.3 芍药苷透皮渗透量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱: Diamonsil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.1%磷酸(15:85); 流速: 1 mL·min⁻¹; 检测波长: 230 nm; 进样量: 10 μL; 柱温: 30 ℃。芍药苷相对保留时间 7.8 min。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取芍药苷对照品, 用甲醇配成浓度为 0.200 μg·mL⁻¹ 的溶液作为对照品溶液。

2.3.3 线性关系考察 分别精密吸取对照品溶液 5, 10, 15, 20, 25 μL 进样测定, 以进样量为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归, 结果芍

芍药苷对照品在 0.001~0.005 μg 内有良好的线性关系。回归方程 $Y=1.401 \times 10^7 X - 1.126 \times 10^4$, 相关系数 $r=0.999\ 0$ 。

2.3.4 定量限考察 取芍药苷对照品溶液, 以甲醇依次稀释成梯度浓度溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进行分析, 以信噪比 10 倍($S/N=10$)时的浓度为定量限。芍药苷定量限为 $82.8\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=6$, $RSD=1.82\%$)。

2.3.5 专属性试验 取去除赤芍以外的其他药材, 按颈痛舒贴片的制法制成缺赤芍阴性样品, 按透皮实验方法, 同法操作, 制成透皮 12 h 阴性溶液。精密吸取透皮吸收供试品溶液、阴性溶液、对照品溶液各 $10\ \mu\text{L}$, 按“2.3.1”项下色谱条件测定, 结果对照品溶液与供试品溶液在相同的保留时间有相应的峰, 阴性溶液无干扰。说明该测定方法的专属性好。结果见图 1。

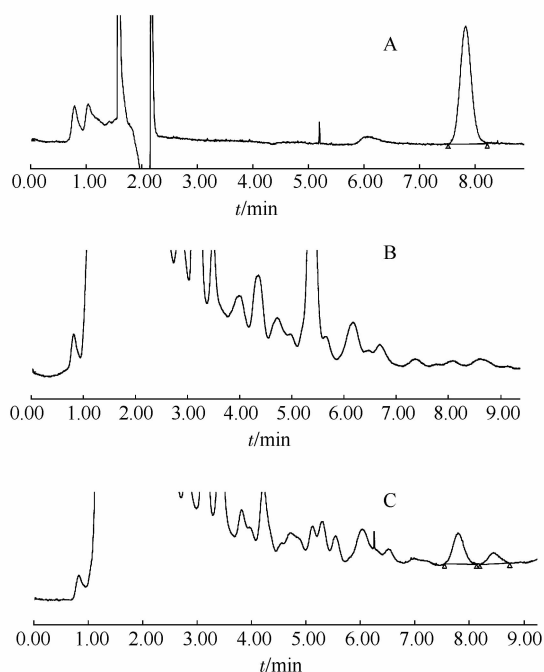


图 1 HPLC 色谱图

A-芍药苷对照品; B-阴性溶液(缺赤芍); C-供试品溶液

Fig 1 HPLC chromatograms

A-reference substances of paeoniflorin; B-negative sample without *Paeonia veitchii*; C-sample solution

2.3.6 仪器精密度试验 精密吸取同一透皮吸收供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 注入高效液相色谱仪, 连续进样 5 次, 测得峰面积积分值 RSD 为 0.367% , 表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 精密吸取同一透皮吸收供试品溶液, 按 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 时间间隔, 分

别进样, 测定色谱峰峰面积, 结果表明, 供试品溶液在 24 h 内保持稳定, RSD 为 0.588% 。

2.3.8 透皮吸收渗透动力学模型拟合 分别在 1, 2, 6, 8, 12, 16, 24 h 将接收液全部取出, 平行 3 份, 每次合并接受液, 接受液蒸干, 用甲醇溶解并定容至 $1\ \text{mL}$, 再用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 测定其中芍药苷的含量。测定接收液中芍药苷的浓度, 计算累积透过量, 并进行方程拟合。

累积透过量 Q 对 $t^{1/2}$ 进行回归, 得线性方程为 $Q=2.667t^{1/2}-4.204$, $r=0.859\ 3$, 即 Q 与 $t^{1/2}$ 有相关性。说明芍药苷从颈痛舒贴片中向离体小鼠皮肤渗透符合 Higuchi 方程。

颈痛舒贴片以时间 t 为横坐标, 各时刻芍药苷累积透过量 Q 为纵坐标, 绘制颈痛舒贴膏的经皮渗透曲线, 结果见图 2。

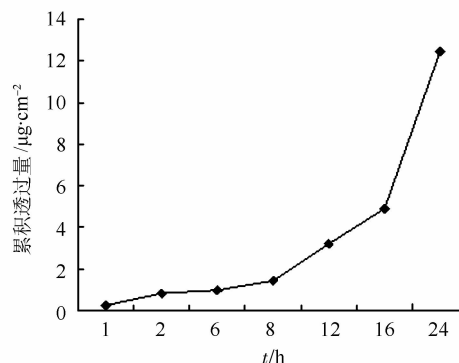


图 2 芍药苷经皮渗透曲线图

Fig 2 Percutaneous penetration curves of paeoniflorin

3 讨论

芍药苷具有显著的镇痛、镇静、抗惊厥作用, 还具保护脑缺血、抗血栓形成、抗血小板聚集、抗高血脂作用^[1,3]。芍药苷其药理作用主要为抑制副交感神经兴奋, 降低平滑肌张力和抑制其运动。芍药苷对正常小鼠体温有降低作用, 对人工发热的小鼠有导热作用。据调查, 芍药有被应用于外用粉剂治疗溃疡, 有被应用于外用软膏以消炎, 但在国内外芍药的外用透皮制剂研究相对来说还是比较少。目前研究证实, 芍药苷经皮渗透也具有较好的效应, 再通过引入促透剂等更能使其生物利用度提高。芍药苷分子量 480.45, 可溶于水和醇, 甲醇溶解性较好, 熔点 $196\ ^\circ\text{C}$, 表观油水分配系数(正辛醇/水)为 $0.34(\log P=-0.47)$ ^[4]。芍药苷不易透过皮肤, 按成型工艺确定的方法, 在颈痛舒贴片混合稠膏中加入适量的促透剂, 能促进芍药苷的吸收^[5-8]。

本试验以生理盐水为接受介质对芍药苷的透皮吸收进行了研究,用高效液相色谱法进行了测定^[9-10],结果对照品溶液与供试品溶液在相同的保留时间有相应的峰,阴性对照无干扰峰,说明该测定方法的专属性好。芍药苷累计透过量 Higuich 方程为 $Q=2.667t^{1/2}-4.204$, $r=0.8593$,说明芍药苷的累计透过量符合 Higuich 方程,具有良好的透皮效果。

REFERENCES

- [1] ZHENG S C, LI X Y, OUYANG B, et al. Research development on pharmacological of paeoniflorin [J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2012, 9(2): 100-103.
- [2] LIN G T, QI H, SHENG H G. Penetration study of Rukang cataplasma *in vitro* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2007, 13(3): 16-18.
- [3] CAI Y, LIU X Y, LIANG W G. Study on transdermal delivery of paeoniflorin by cutaneous microdialysis in rat [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(10): 116-118.
- [4] LI D F, YIN R L, LV Y P, et al. Determination of n-octanol/water partition coefficients of paeoniflorin and the effect of pH on it [J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2011, 2(4): 21-23.
- [5] ZHANG W, TANG M, ZHANG L, et al. Penetration study of Tongqiao Huoxue cataplasma *in vitro* [J]. J Extern Ther Tradit Chin Med(中医外治杂志), 2011, 21(3): 5-6.
- [6] SONG Y, ZHOU J P. Optimization of transdermal penetration enhancer for buspirone hydrochloride and study on *in vitro* permeation mechanism [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 916-920.
- [7] LIN G T, LIU X. Effect of azone on the *in vitro* percutaneous absorption of the Bishi cataplasma *in vitro* [J]. Shandong Univ Tradit Chin Med(山东中医药大学学报), 2007, 3(4): 326-328.
- [8] FANG S P, SUN M C, WANG Z Y, et al. Effect of azone and menthol on the *in vitro* percutaneous absorption of the Jiangjin gel *in vitro* [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2006, 26(3): 280-283.
- [9] JIA C D. Determination of paeoniflorin in the *Patrinia* film by HPLC [J]. Clin J Tradit Chin Med(中医药临床杂志), 2010, 22(4): 342-344.
- [10] HUANG Z Z, HE L H, YIN X Z. Content determination of paeoniflorin in Xiao'er Huadu powder [J]. Her Med(医药导报), 2012, 31(7): 916-917.

收稿日期: 2013-04-11

氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片的制备

杨炎炎, 许兆杰, 易军, 卫世杰, 李宁, 高崇凯* (广东药学院药科学院, 广州 510006)

摘要: 目的 制备氢氯噻嗪-羟丙基-β-环糊精(氢氯噻嗪-HP-β-CD)包合物微孔渗透泵片。方法 采用中和法制备氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物,并通过红外光谱法和核磁共振法对其进行表征;以累积释药百分率为指标,采用单因素法优化包衣膜处方,并对优化处方的体外释药行为进行模型拟合。结果 优化后的氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片 12 h 内符合零级释药模型,累积释放度达到 90%。结论 以氢氯噻嗪-HP-β-CD 包合物为中间体,可制成 12 h 内零级释药特征显著的微孔渗透泵片。

关键词: 氢氯噻嗪;包合物;微孔渗透泵片;制备工艺

中图分类号: R944.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)01-0069-06

Preparation of Hydrochlorothiazide Inclusion Compound Micro-porous Osmotic Pump Tablets

YANG Yanyan, XU Zhaojie, YI Jun, WEI Shijie, LI Ning, GAO Chongkai* (Department of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare hydrochlorothiazide-hydroxypropyl-β-cyclodextrin(hydrochlorothiazide-HP-β-CD) inclusion complex micro-porous osmotic pump tablets. **METHODS** The hydrochlorothiazide-HP-β-CD inclusion compound prepared by acid-base neutralization was characterized by infrared spectroscopy(IR) and nuclear magnetic resonance(NMR). Using accumulative drug release rate as the key index, single factor experiments were carried out to optimize such factors as the coating membrane formulation. The release *in vitro* of the optimized formulation was fitted to different models. **RESULTS** Hydrochlorothiazide inclusion compound micro-porous osmotic pump tablets obeyed the zero-order release mode in 12 hours

作者简介: 杨炎炎, 女, 硕士生 Tel: (020)39352177
Tel: (020)39352117 E-mail: godck01@163.com

E-mail: yang0706yan@sina.com

*通信作者: 高崇凯, 男, 硕士, 教授, 硕导