

黄连膏药透皮吸收的研究

中国中医研究院中药研究所(北京100700) 杨桦* 詹贵成 易红 陈毅馨

摘要 分别制备含盐酸小檗碱、黄连细粉和黄连浸膏的膏药,贴于大鼠背部,收集尿液。用高效液相法对尿样中盐酸小檗碱进行定性和定量检测,证实3种膏药中的小檗碱成分均能经皮吸收,并从尿中排出。尿中排泄量随时间延长而增加,至第7天仍能维持较高量,显示中药膏药剂型缓效、长效的特点。同时提示不同制备工艺对小檗碱的透皮量有明显影响。

关键词 小檗碱 黄连 膏药 透皮吸收

透皮给药制剂是目前国际上制药学的研究热点之一,经皮给药治疗各种疾病已逐渐形成一种趋势。它的理论基础是经皮给药后药物能定量地穿透皮肤,吸收进入血液循环,进而产生治疗作用。例如80年代开始上市的确酸甘油、东莨菪碱等透皮治疗系统(TTS)。在我国,中医临床上应用中药透皮治疗有着悠久的历史,(杨桦.中医药图书情报,1991,(1):4),有人认为传统膏药是现代透皮给药剂剂的先驱(朱晟.中成药研究,1986,(7):41),但由于中药成分复杂、基础研究比较薄弱,有关中药透皮制剂的研究尚处于初起阶段。关于它的有效成分、透皮吸收及治疗机理等均缺乏比较系统的研究资料。这样就在一定程度上制约了现代中药透皮制剂的发展。本文选择常用中药黄连和传统剂型膏药进行在体动物透皮吸收的实验研究,试图探讨中药黄连中有效成分小檗碱的透皮吸收情况。

1 材料与方 法

1.1 实验动物:大鼠,Wistar种,中国中医研究院动物房提供,雄性,体重 200 ± 20 g。

1.2 药品与试剂:黄连,市购,盐酸小檗碱含量为9.56%;盐酸小檗碱,昆明兴中制药厂产,含量99%以上;葵花油,市购;铅丹,青岛城阳化工厂产。其它试剂均为分析纯。

1.3 药物制备

1.3.1 膏药基质:取葵花油一定量置白瓷皿中,于电炉上加热至 300°C 、加入40%量的铅丹,搅拌至滴水成珠,即得。

1.3.2 膏药样品:分别取一定量的盐酸小檗碱(140目)、黄连细粉(100目)和水提黄连浸膏,加入一定量水浴溶化的膏药基质中,搅匀。分别制成2.5%的小檗碱膏药和相当于含小檗碱1.5%的黄连粉膏药与0.5%的黄连浸膏膏药。

1.4 实验方法

1.4.1 给药和样品收集:将大鼠肩胛及背部剃净毛,直径约2.5cm。取膏药溶化后涂贴在大鼠去毛皮肤处,膏药上贴一层白布。单独饲养于代谢笼中,给予流质食物,每日收取尿液一次,共7d。

1.4.2 尿液中小檗碱的定性和定量测定:取大鼠24h尿全量,浓缩至一定体积,加入3倍量乙醇,放置过夜后,离心分取上清液,置水浴上挥发至无醇味,调节pH至中性,加入pH 7.0的磷酸盐缓冲液配制的溴麝香草酚蓝溶液,置分液漏斗中,以氯仿萃取3次,萃取液蒸干,精密加入1.0ml甲醇溶解,供高效液相检测用。

*Address: Yang Hua, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing

大鼠空白尿和贴基质大鼠的尿样按上法处理作为阴性对照，盐酸小檗碱和黄连水煎液的甲醇溶液作为阳性对照。

高效液相条件：高效液相色谱仪，岛津LC-3A型；紫外检测器：岛津SPD-2A；数据处理机C-E1B；色谱柱：不锈钢柱（250×4mm），以YWY ODS C-18充填，流动相：乙腈；pH5.3磷酸盐缓冲液（60：40）；流速：1ml/min；检测波长，340nm；柱温：30℃。

2 结果

2.1 贴小檗碱膏药、黄连粉膏药和黄连浸膏膏药的大鼠尿样的高效液相图谱与阴性和阳性对照的图谱比较，给药大鼠尿样和阳性对照均在相同的保留时间出现小檗碱的色谱峰，而阴性对照则未见，说明膏药中黄连的有效成分小檗碱确实能透过大鼠皮肤，并经体内代谢，从尿中排出体外。

2.2 小檗碱膏药、黄连粉膏药和黄连浸膏膏药经皮吸收后尿样中小檗碱的含量测定结果见图。由图可以看出不论是哪一种黄连膏药，均在给药后24h即可检出尿中排泄的小檗碱，随着时间的延长，排泄量逐渐增加。直至第7天仍能保持较高的排泄量。显示了中药膏药剂型缓效、长效的特点。从不同制备工艺来看，加入黄连粉或黄连浸膏比加入纯品盐酸小檗碱透皮量大。

3 讨论

3.1 中药膏药的透皮吸收问题 过去研究的较少，本文采用体内法测定尿排泄量来研究黄连膏药的透皮吸收比体外法或体内法仅测定体外剩余量的方法更直接地说明了黄连中小檗碱成分确实是经皮吸收，并排出体外。这就为进一步开发中药透皮制剂提供了理论依据，为研究和发掘传统膏药剂型打下基础。

3.2 大鼠贴药后，经体内代谢，从尿中排泄的小檗碱的量与实际的透皮量是不同的。有关小檗碱在体内的吸收，分布和排泄等药代动力学数据诸文献记载相差较大，故很难推测真正的透皮量。今后将结合体外试验开展进一步的研究。

3.3 本文中动物贴药7d是根据一般膏药贴7d后换药一次而确定的，测定结果显示至给药第7天尿排泄量仍能维持较高量，说明继续贴药，透皮量仍可能维持或上升。这正是膏药剂型缓效、长效的特点。

致谢：刘雪峰同志参加部分实验工作，本所化学室提供高效液相色谱仪。

（1994-07-18收稿）

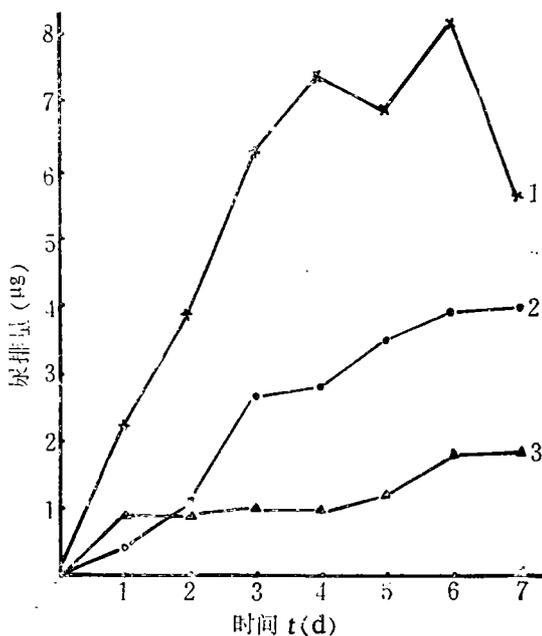


图 大鼠贴黄连膏药后小檗碱尿排量—时间曲线

1-1.5% 黄连粉膏药 2-0.5% 黄连浸膏膏药
3-2.5% 小檗碱膏药