复方大黄涂膜剂中助透剂选择的研究

中国药科大学(南京 210009) 曾 詮* 黄洁迪 刘灿红 郑顺利 叶少兵

摘 要 采用小鼠体外透皮实验,摸索复方大黄涂膜剂成膜材料及助透剂。结果表明:成膜材料、助透剂种类及浓度,影响透皮吸收,其中尤以5%油酸作助透剂、PVA作成膜材料,效果更佳。

关键词 大黄 涂膜剂 紫外分光光度法 比色法 透皮吸收

复方大黄散是治疗疼痛外敷有效方剂,由大黄、乳香、芒硝等中药组成。具有清热解毒,破积滞、行瘀血之功效。经多年实验研究,并用均匀设计法优选成膜工艺,现已制成易流动、易涂布、成膜时间短、膜表面光滑易揭的涂膜剂。本文重点研究涂膜剂的处方组成,用小鼠体外透皮实验^[1,2]和测蒽醌含量的方法^[3]研究成膜材料、不同种类、不同浓度的助透剂对涂膜剂中有效成分透过量的影响,从而确定其在处方中的用量。

1 实验材料

1.1 仪器:UV-752型分光光度计,单室扩散池,磁力搅拌器,501型超级恒温器,电子分析天平。

1.2 药品:药材:均购于南京市药业股份有限公司,经鉴定为正品;大黄素对照品:楼凤昌教授赠送;复方大黄涂膜剂:按设计处方自制;试剂:0.9%生理盐水,自制;其它试剂均为分析纯。动物:体重为25g左右的昆明种小白鼠,购于中国药科大学动物房。

2 实验方法

2.1 涂膜剂中蒽醌的含量测定

2.1.1 测定波长的选择

1)标准液的制备:精密称取大黄素对照品,加乙醚制成每1mL含0.1mg的溶液,摇匀。

2)样品液的制备:取复方大黄涂膜剂药液,按膜剂测定项下方法制得乙酸乙酯液,回收至小体积并转移至10mL容量瓶中,加乙酸乙酯至刻度,摇匀备用。

3)空白液的制备:按涂膜剂处方比例,取除去大黄的其他中药,制成模拟空白药液。精密称定该药液0.1g,按膜剂测定项下方法制得乙酸乙酯液,以下操作同样品液的制备。

取上述3种溶液各1mL,挥去溶剂,加0.5%醋酸镁甲醇液定容至10mL,显色摇匀,以0.5%醋酸镁甲醇液为空白对照,在500~520nm波长范围内测定其吸收度,除空白溶液外,其它均在513nm波长处有最大吸收,在此波长处样品的吸收度为0.418,而空白液的吸收度几乎为零,说明空白液(除大黄外其它中药)对样品的测定基本上无影响,故测定波长选择为513nm。

2.1.2 标准曲线的制备:精密吸取浓度为0.0948mg/mL的标准液0.2,0.4,0.6,0.8,1.0,1.2,1.5,2.0mL分别置于10mL容量瓶中,水浴挥去乙醚,残渣用0.5%醋酸镁甲醇液溶解并稀释至刻度,摇匀,以0.5%醋酸镁甲醇液为空白对照,于513nm波长测其吸收度。得回归方程为: $A = 0.004981 + 4.03057C, r = 0.9999$ 。

2.1.3 膜剂中蒽醌的测定:取复方大黄涂膜剂药液约0.16g,精密称定,水浴蒸干。加30mL蒸馏水溶解,过滤。滤液用乙酸乙酯萃取6次(15mL×3,10mL×3),合并乙酸乙酯液,用10mL蒸馏水洗,水洗液再用10mL乙酸乙酯萃取,合并乙酸乙酯液,加无水硫酸钠脱水,过滤回收乙酸乙酯至干,加0.5%醋酸镁甲醇液定容至10mL,摇匀,精密吸取上述溶液1mL置于10mL量瓶中,加0.5%

* Address: Zeng Quan, China Pharmaceutical University, Nanjing

醋酸镁甲醇液至刻度,摇匀。以下操作同标准曲线,结果见表1。

表1 膜剂含量测定

取样量	吸收值(A)	蒽醌含量(%)	平均含量	RSD%
0.1629	0.421	0.5069		
0.1615	0.418	0.5076	0.5073	0.07
0.1616	0.418	0.5073		

2.1.4 加样回收实验:精密称定已知蒽醌含量的复方大黄涂膜剂药液约0.16g,精确加入大黄素对照液4.0mL,从“水蒸干”起,按膜剂测定项下操作、定容测定,计算含量及回收率,结果平均回收率96.12%,RSD=0.55%(n=3)。

2.1.5 稳定性实验:精确称取复方大黄涂膜剂药液约0.16g,按膜剂测定项下操作、显色,测定吸收度,每隔10min测定一次,结果表明,蒽醌化合物显色在1h内稳定。

2.2 涂膜剂透皮实验

2.2.1 涂膜剂的制备

1)成膜材料的选择:在药膏、溶剂及其它添加剂用量完全相同情况下,选用PVA,PVA-CMC-Na(2:1),PVA-CMC-Na(1:1),分别制备涂膜剂,8h蒽醌透过量分别为0.0274,0.0233,0.0201mg,以PVA为优。

2)涂膜剂的制备:称取PVA,加5倍量水使其充分溶胀,于90℃水浴中搅拌使成匀浆状,加入药液及其它添加剂,再按表2,3设计方案加入不同种类、浓度的助透剂,脱气备用。

2.2.2 透皮实验方法^[3]:取体重20~25g的健康小鼠,雌雄兼用。脱毛后断颈处死,分离腹部皮肤,剔除脂肪及皮下组织,制成约4cm²大小的鼠皮,用生理盐水冲洗干净。取鼠皮置于扩散池口,角质层面向上,真皮面向下,接受室中加满生理盐水,样品室中加入涂膜剂,夹层通37℃的恒温水,在持续搅拌下于4,8,12,16,20,24h定时取出全部接受介质(供测定蒽醌含量),并立即向接受室加入新的生理盐水。

2.2.3 接收样品液的制备与测定:每次定时取出的接受介质,用乙酸乙酯萃取后,按膜剂测定项下操作,显色、测定,计算含量,结果见

表2,3。

表2 不同浓度的氮酮对透皮吸收的影响

助透剂浓度(%)	1	2	3	4
蒽醌量(mg)	1.9136	1.9872	2.3920	1.6928
4	0.0077	0.0293	0.0310	0.0268
8	0.0079	0.0221	0.0300	0.0268
12	0.0077	0.0169	0.0263	0.0266
16	0.0067	0.0156	0.0273	0.0268
20	0.0050	0.0164	0.0213	0.0199
24	0.0067	0.0149	0.0258	0.0266
透过总量(mg)	0.0417	0.1152	0.1617	0.1535
透皮率(%)	2.2	5.8	6.8	9.2

表3 不同浓度的油酸对透皮吸收的影响

助透剂浓度(%)	1	2	3	4
蒽醌量(mg)	1.9136	1.8400	1.7660	1.766
4	0.0132	0.0119	0.0206	0.0315
8	0.0092	0.0129	0.0213	0.0310
12	0.0079	0.0097	0.0181	0.0263
16	0.0084	0.0119	0.0184	0.0337
20	0.0070	0.0114	0.0189	0.0226
24	0.0067	0.0141	0.0191	0.0328
透过总量(mg)	0.0524	0.0719	0.1164	0.1779
透皮率(%)	2.8	4.1	6.3	10.1

3 讨论

3.1 对于膜剂中蒽醌的测定,曾采用碱化有机溶剂法去杂质,酸化有机溶剂萃取蒽醌的方法来测定含量。实验中发现碱液酸化时产生沉淀,难以处理而采用本实验方法。用此法,复方中其它中药成分对测定几乎无干扰。

3.2 制备离体小鼠皮时,毛要刮净,脂肪和皮下组织也要剔除干净,不能损伤鼠皮,尽量使用同一部位的鼠皮,以减少误差。

3.3 在向扩散池中装接受介质时,要排除气泡,同时介质必须与皮肤充分接触。

3.4 实验结果表明:成膜材料、助透剂的种类及其加入量,均影响透过率。氮酮和油酸均随着浓度的增加而透皮率增大。若由该实验选择处方组成,以5%油酸作助透剂,PVA作成膜材料效果可能较好些。透皮实验影响因素极其复杂,该项研究仍需进一步探讨。

参考文献

- 1 梁秉文. 经皮给药制剂. 北京:中国医药科技出版社, 1992:250
- 2 常天辉,等. 中国医科大学学报,1992,21(1):18
- 3 孙小萍,等. 中草药,1983,14(6):15

(1999-05-13 收稿)