

· 制剂与质量 ·

电致孔条件下不同促渗剂对青藤碱透皮吸收的影响

李伟泽¹, 郝保华^{1*}, 邓周虎², 岳奇锋¹, 郭耀武³, 张寒¹, 王义潮¹, 刘森¹

(1. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069; 2. 西北大学信息科学与技术学院, 陕西 西安 710069;

3. 陕西省药品检验所, 陕西 西安 710061)

摘要:目的 探索电致孔条件下 5 种促渗剂对青藤碱透皮吸收的影响。方法 采用双室扩散池, HPLC 法定量青藤碱。在一定的电致孔参数下观测电致孔与氮酮、薄荷油、聚山梨酯 80、丙二醇和 PEG400 组合后对青藤碱透皮给药的影响。结果 在电致孔条件下, 氮酮和薄荷油对青藤碱透皮给药有极其显著的促进作用; 而聚山梨酯 80、丙二醇、PEG400 的促透作用甚至低于单独的电致孔促透作用。结论 在电致孔条件下不同促渗剂对青藤碱透皮给药的效果差异很大, 电致孔与促渗剂组合将有很好的应用前景。

关键词:青藤碱; 电致孔; 透皮吸收; 促渗剂; 高效液相色谱

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)12-1790-03

Effect of various penetration enhancers on transdermal absorption of sinomenine by electroporation

LI Wei-ze¹, HAO Bao-hua¹, DENG Zhou-hu², YUE Qi-feng¹, GUO Yao-wu³, ZHANG Han¹, WANG Yi-chao¹, LIU Sen¹

(1. College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China; 2. College of Information Science and Technology, Northwest University, Xi'an 710069, China; 3. Shaanxi Institute for Drug Control, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To study the effect of five various penetration enhancers on the transdermal absorption of sinomenine by electroporation. **Methods** Two-chamber diffusion cell was used and sinomenine was determined by HPLC. The effect of the combination of electroporation with Azone, *oleum menthae*, Tween-80, propanediol, and TEG400 on transdermal absorption of sinomenine was observed under electroporation parameters. **Results** Azone and *oleum menthae* had positive effects on the transdermal absorption of sinomenine by electroporation, while the others not. **Conclusion** There is very different effects on the transdermal absorption of sinomenine with various penetration enhancers under electroporation conditions and combination of electroporation with penetration enhancers have good applied prosperities.

Key words: sinomenine; electroporation; transdermal absorption; penetration enhancer; HPLC

青藤碱是青风藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. 的主要有效成分, 具有抗炎、免疫抑制、抗心律失常等药理作用。但是青藤碱口服生物利用度低, 半衰期较短, 长时间给药对肝、肾损害大, 因而研究其透皮吸收具有重要意义。电致孔是应用瞬间高压电脉冲电场使脂质双层膜产生暂时性的、可逆的、亲水性通道^[1], 同时存在电渗和电泳作用^[2], 从而将药物导入体内的释药技术。20 世纪 90 年代以来相关报道表明电致孔技术可以明显地促进许多化学药物的透皮吸收^[3,4]。本实验选择了 5 种常用的促渗剂, 以观察其在电致孔条件下对青藤碱的透皮效果。有应用阴离子脂质体^[5]和阴离子

表面活性剂^[6]与电致孔联合应用的报道。但是本实验所采用的促渗剂都是非电性的, 且将薄荷油与电致孔技术组合应用。

1 仪器与材料

Waters 高效液相色谱仪, 1525 型泵, 2487 型检测器; AS-3120 型超声仪、TGL-16 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); 79-1 型调温恒控磁力搅拌器 (江苏金坛医疗仪器厂); 双室扩散池 (有效扩散面积 3.46 cm², 容积 25.0 mL); 电致孔药物导入仪 (西北大学电子信息系)。青藤碱 (质量分数 ≥ 99%, 陕西赛德高科生物公司); 甲醇、乙二胺 (色谱纯); 各种促渗剂 (薄荷油、氮酮、聚山梨酯 80、丙二酮、

PEG400)均为药用级;昆明种小鼠(第四军医大学实验动物中心提供)。

2 方法与结果

2.1 青藤碱的 HPLC 法测定

2.1.1 色谱条件:色谱柱 Hypersil C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 10 μm),流动相为甲醇-水-乙二胺(300:1)(52:48),检测波长为 262 nm,体积流量为 1.0 mL/min。

2.1.2 标准曲线的制备:精密称取干燥至恒重的青藤碱对照品 40.010 2 mg,置于 10 mL 量瓶中,加无水甲醇充分溶解并稀释至刻度,摇匀;然后精密吸取 0.25、0.50、1.00、2.00、2.50 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加无水甲醇稀释至刻度,摇匀;分别吸取 10.0 μL 进样(进样 3 次)。以峰面积(A)为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,回归得到标准曲线方程 $A = 1213.2 C - 24.083$, $r = 0.9996$,线性范围:0.1~1.0 mg/mL。

2.1.3 接收液中青藤碱的测定:在线性范围内配制青藤碱对照品溶液,进样 10.0 μL(进样 3 次),测定;接收液经微孔滤膜滤过后进样 10.0 μL(进样 3 次),测定,采用外标法计算青藤碱的质量浓度。

2.2 实验小鼠的处理:取体重合格的健康昆明种小鼠,脱颈处死,剪净腹部的毛,然后剥离此处皮肤,剔除皮下脂肪组织,用生理盐水冲洗干净后即用。将皮肤夹于双室扩散池中间,角质层面向供给池,真皮层面向接收池。双室扩散池固定在调温恒控磁力搅拌器上,并以恒定的速度搅拌接收液,保持恒温在 (32±0.5)℃。

2.3 被动扩散透皮试验:在供给池中分次加入青藤碱液和含有促渗剂的青藤碱液 25 mL,作为供给液,在接收池中加入 25 mL 生理盐水作为接收液,并以恒定的较慢速度搅拌(模拟人体漏槽条件)。然后每隔 1.0 h 取样 1.0 mL,并补加等量的新鲜接收液,共取 8 个样,采用 HPLC 法测定,计算累积渗透量与渗透速率。

累积渗透量 $\Delta M = \Sigma CV / Ae$, 渗透速率 $J = \Delta M / \Delta t$

V-扩散池容积,C-接收液中青藤碱的质量浓度,Ae-有效扩散面积(3.46 cm²), Δt -取样点的时间间隔

2.4 电致孔透皮试验:将惰性电极置于 Franz 池中,正极在供给池,负极在接收池,在供给池中加入青藤碱液和含有不同促渗剂的青藤碱液作为供给液,进行电致孔试验。应用指数衰减型电脉冲,脉冲幅度为 300 V,脉冲率为 60 pulses/min,脉冲宽度为 0.5 ms,脉冲数 240 个^[6]。大约只有 30% 的外加脉

冲电压可真正加在皮肤上^[7],所以在此条件下不会对皮肤产生伤害,但是可以显著促进药物的透皮吸收。取样方法、计算公式同 2.3 项,计算累积渗透量与渗透速率。

2.5 促渗剂在电致孔条件下对青藤碱透皮给药的累积渗透量与渗透速率的影响:见图 1。

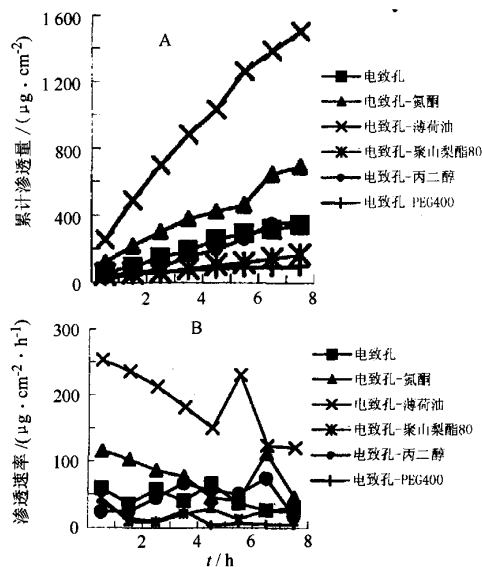


图 1 不同促渗剂在电致孔条件下对青藤碱累积渗透量(A)和渗透速率(B)的影响

Fig. 1 Effects of different penetration enhancers on cumulative permeable amount (A) and transdermal permeability (B) of sinomenine under electroporation conditions

2.6 电致孔与促渗剂组合在不同时间对青藤碱透皮给药渗透速率的影响:见表 1。可见,电致孔技术在大多数情况下前一阶段的渗透速率大于后一阶段。

表 1 不同时间青藤碱透皮吸收的渗透速率

Table 1 Permeability of transdermal absorption of sinomenine at different stages

组 合	渗透速率/(μg·cm ⁻² ·h ⁻¹)		
	前 4 h	后 4 h	8 h 内
电致孔	48.198 7±11.79	38.865 4±18.72	43.547 5±15.33
电致孔-氮酮	96.166 7±17.15	78.781 9±71.41	87.060 3±49.51
电致孔-薄荷油	222.491 4±30.78	155.884 9±50.19	188.203 2±52.18
电致孔-聚山梨酯 80	20.300 1±16.68	23.027 8±6.71	21.178 0±11.83
电致孔-丙二醇	39.925 3±20.13	54.330 1±31.71	47.207 5±20.71
电致孔-PEG400	18.572 2±12.61	5.270 4±1.26	12.399 3±12.16

电致孔与氮酮、薄荷油组合后出现了极其显著的促进透皮给药作用,其中以电致孔与薄荷油组合后的促进作用最为显著;其他种类的促渗剂,如聚山梨酯 80、丙二醇、PEG400 与电致孔组合效果则明显低于单独电致孔促渗效果。

2.7 被动扩散、含薄荷油的被动扩散、电致孔、电致孔-薄荷油组合对青藤碱透皮给药的累积渗透量和渗透速率的影响;见图 2。可见促进青藤碱透皮给药效果:电致孔-薄荷油>电致孔>薄荷油促透。

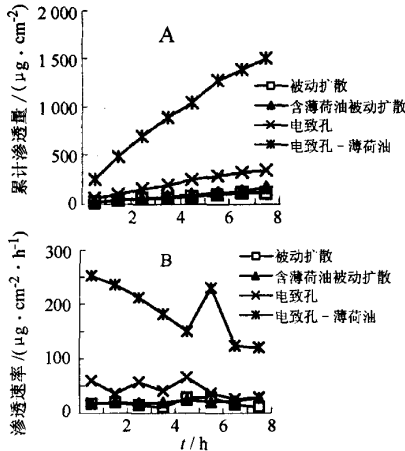


图 2 不同扩散形式对青藤碱累积渗透量(A)和渗透速率(B)的影响

Fig. 2 Effects of various diffusion methods on cumulative permeable amount (A) and transdermal permeability (B) of sinomenine

3 讨论

实验结果经统计学分析,可知电致孔与 5 种促渗剂组合后的促透皮给药效果差异较大,其中电致孔与薄荷油组合>电致孔与氮酮组合>电致孔,以电致孔与薄荷油组合后的促透作用最为显著;电致孔与聚山梨酯 80、丙二醇、PEG400 组合后的促透作用则低于单独电致孔促透作用。实验 8 h 时,电致孔的累积渗透量为被动扩散的 3 倍,而电致孔与氮酮组合的累积渗透量为被动扩散的 6 倍,而电致孔与薄荷油组合的累积渗透量为被动扩散的 12.8 倍;

4 h 时,电致孔的渗透速率为被动扩散的 3.9 倍,而电致孔与氮酮组合的渗透速率为被动扩散的 7.3 倍,而电致孔与薄荷油组合的渗透速率为被动扩散的 17.3 倍。

由实验结果可知,电致孔在大多数情况下前一阶段的渗透速率和累积渗透量大于后一阶段,且前一阶段的渗透速率较大,其在整个实验过程中渗透速率的标准差也就越大;提示电致孔与促渗剂组合后对青藤碱渗透速率的影响与整个实验过程中渗透速率的标准差可能存在某种相关性,且电致孔后皮肤可能在 3~4 h 即可恢复,这与相关报道相符[8]。

本实验将电致孔与促渗剂组合应用于中药透皮给药,从结果可知,电致孔与薄荷油、氮酮组合后具有很强的协同作用,可以显著促进成分的透皮吸收。电致孔与促渗剂组合对透皮给药有良好协同关系,将会很好的应用于中药的给药技术中。

References:

[1] Bao J L, Ping Q N. Studies of transdermal delivery of tetra-caine hydrochloride by electroporation [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2000, 35(10): 673-675.

[2] Riviere J E, Rogers R A. Pulsatile transdermal delivery of LHRH using electroporation; Drug delivery and skin toxicology [J]. *J Control Release*, 1995, 36: 229-233.

[3] Rita V, Marie-Ange L. Transdermal permeation of neutral molecules by skin electroporation [J]. *J Control Release*, 1998, 54: 243-250.

[4] Sung K C, Jia Y F. Transdermal delivery of nalbuphine and its prodrugs by electroporation [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 18: 63-70.

[5] Arindam S, Yali Z. Enhanced transdermal transport by electroporation using anionic lipids [J]. *J Control Release*, 2002, 82: 399-405.

[6] Murthy S N. Surfactant - enhanced transdermal delivery by electroporation [J]. *J Control Release*, 2004, 98: 307-315.

[7] Brian W B, Ebtessam A E, Michael C B. Electroporation and ultra-deformable liposomes; human skin barrier repair by phospholipid [J]. *J Control Release*, 2003, 92: 163-172.

[8] Vanbever R, Preat V. *In vivo* efficacy and safety of skin electroporation [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 1999, 35(1): 77-88.

大孔吸附树脂分离纯化金银花中总有机酸的研究

刘恩荔, 李青山*

(山西医科大学药学院, 山西 太原 030001)

摘要:目的 研究大孔吸附树脂富集、纯化金银花中总有机酸的工艺条件参数。方法 以静态饱和吸附量、静态洗脱率为考察指标,比较了 6 种大孔吸附树脂分离、纯化金银花总有机酸的工艺。以总有机酸收率和质量分数为指标,对最佳树脂吸附工艺条件进行了筛选。结果 在考察的 6 种树脂中,HPD100 型树脂具有最佳的吸附及洗脱参

收稿日期:2006-03-23

作者简介:刘恩荔(1977—),女,山西洪洞人,讲师,硕士,研究方向:天然药物化学。

Tel: (0351) 6600429/4135243 E-mail: liuenli77@yahoo.com.cn

* 通讯作者 李青山 Tel: (0351) 4690322 Fax: (0351) 4690114 E-mail: qingshanl@yahoo.com