

青风藤电离巴布剂电致孔透皮给药的药动学研究

郝保华¹, 王彦玲², 李伟泽³, 李凡¹, 刘森¹, 杜书君¹, 唐斌斌^{1*}

(1. 西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069; 2. 咸阳市中心医院, 陕西 咸阳 712000;

3. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 将青风藤在电致孔电离巴布剂条件下透皮给药, 用房室模型法初步分析考察电致孔巴布剂透皮给药的药动学特点。方法 制备青风藤电离巴布剂, 以所含青藤碱为检测指标, 采用双室扩散池、高效液相色谱法测定血药浓度, 采用 AIC 法判断药动学房室模型。结果 青风藤电离巴布剂在电致孔条件下透皮给药符合线性乳突型单室开放模型, 其模型参数 $K = 0.056$, $K_a = 0.232$, 体内药物浓度与时间的关系方程为 $C = 2.884 \times (e^{-0.056t} - e^{-0.232t})$; 单纯被动扩散的模型参数 $K = 0.058$, $K_a = 0.149$, 体内药物浓度与时间的关系方程为 $C = 2.512 \times (e^{-0.058t} - e^{-0.149t})$ 。结论 可以用一级吸收、一级消除的线性乳突型单室开放模型分析青风藤电离巴布剂电致孔技术透皮给药的体内药物浓度随时间的变化规律。电致孔技术与被动扩散比较, 能够提高透皮给药的生物利用度。

关键词: 青风藤电离巴布剂; 青藤碱; 电致孔; 透皮给药; 药动学

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)07-1060-03

Pharmacokinetics of Qingfengteng cataplasma transdermal delivery by electroporation

HAO Bao-hua¹, WANG Yan-ling², LI Wei-ze³, LI Fan¹, LIU Sen¹, DU Shu-jun¹, TANG Bin-bin¹

(1. College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China; 2. Center Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, China; 3. College of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: **Objective** To study the effects on electroporation of Qingfengteng cataplasma transdermal absorption and describe the characteristics of animal pharmacokinetics of it. **Methods** Two-chamber diffusion cell was used and the plasma drug concentration was determined by HPLC. The application of AIC theory to analysis of the compartmentally based model of sinomenine transdermal delivery by electroporation. **Results** The C_{max} , K_a , and $AUC_{0-\infty}$ of electroporation was larger than those of passive diffusion; $t_{1/2}(K_a)$ and t_{max} of electroporation were reduced compared with passive diffusion. The drug concentration-curve equation were $C = 2.884 \times (e^{-0.056t} - e^{-0.232t})$ and $C = 2.512 \times (e^{-0.058t} - e^{-0.149t})$ for electroporation and passive diffusion, respectively. **Conclusion** The change of *in vivo* drug concentration of Qingfengteng cataplasma transdermal absorption by electroporation could be analyzed in accordance with mammillary one-compartment open model. The electroporation technology could sharply enhance the bioavailability compared with the passive diffusion.

Key words: Qingfengteng cataplasma transdermal deliver; sinomenine; electroporation; transdermal drug delivery; pharmacokinetics

青藤碱具有多种药理活性, 但青藤碱生物半衰期较短, 口服生物利用度低, 临床治疗一般需长期口服, 且用药剂量偏大, 因此对肝肾损害大, 常常导致皮疹、腹痛、头晕、恶心、口干、食欲减少等不良反应; 也可引起心肌轻度充血、心悸^[1]等。因此开发其透皮给药制剂意义重大。近年来透皮给药的研究主要是如何克服皮肤的角质层障碍, 促进药物分子透皮吸收, 包括药剂学方法、化学方法和物理学方

法。其中物理方法包括离子导入、超声波、激光、电致孔、微针等方法克服皮肤的角质层障碍。电致孔是在瞬间脉冲电场能量的作用下, 使皮肤角质层脂质双分子层结构由定向有序排列变为无序紊乱结构而形成暂时性、可逆性、亲水性孔道^[2], 以促进各种类型的药物分子包括蛋白多肽类等大分子的透皮吸收^[3]。本实验研究青风藤巴布剂电致孔透皮给药与被动扩散透皮给药的动物药动学, 以阐明其电致孔

* 收稿日期: 2008-10-26

作者简介: 郝保华, 教授, 研究方向: 中药新技术、新剂型及中医药理论。Tel: (029) 81970519 E-mail: haobao-hua@126.com

透皮给药的药动力学特点以为临床应用与研究提供参考。

1 仪器与材料

电致孔药物导入仪(西北大学电子科学系); Waters 高效液相色谱仪(1525 型泵, 2487 型检测器); TGL-16 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

青风藤电离巴布剂(自制); 新西兰大白兔(第四军医大学实验动物中心); 青藤碱对照品(质量分数 $\geq 99\%$, 陕西赛德高科生物公司); 肝素钠(药用级); 氯仿、甲醇、乙二胺均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件: Hypersil C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 10 μ m); 流动相为甲醇[(水-乙二胺(300:1)](52:48); 检测波长: 262 nm; 体积流量: 1.5 mL/min。

2.2 线性范围的确定: 取青藤碱对照品适量, 用蒸馏水配制成 0.5、1.0、2.0、8.0、12.0 μ g/mL 对照品溶液。精密量取空白兔血清 0.25 mL, 分别置于 5 mL 带塞肝素化的离心管中, 分别精密加入各青藤碱对照品溶液 50 μ L, 混合均匀; 再加入 0.1 mol/L NaOH 溶液 0.2 mL, 混匀; 加入 5 mL 氯仿提取 15 min, 分离出氯仿层, 再加入 5 mL 氯仿提取 15 min; 合并氯仿液, 水浴上蒸干氯仿, 用 100 μ L 甲醇溶解残渣, 取 30 μ L 进样测定。以峰面积对质量浓度进行回归, 结果血清中青藤碱在 0.5 ~ 14.0 μ g/mL 与峰面积线性良好, 线性方程为 $A = 0.0511 C + 1.8863$, $r = 0.9992$ 。

2.3 回收率试验: 配制含青藤碱 0.500、5.000、10.000 μ g/mL 的样品, 进行处理, 并测定, 计算青藤碱的质量浓度, 每个水平测定 5 次, 结果平均回收率分别为 98.6%、98.94%、95.16%。

2.4 精密度试验: 配制含青藤碱 0.500、5.000、10.000 μ g/mL 的样品, 进行处理, 并测定, 计算青藤碱的质量浓度, 1 d 内重复测定 5 次; 每天测定 1 次, 共测定 5 d。结果日内 RSD 分别为 5.4%、5.7%、4.9%, 日间 RSD 分别为 9.6%、8.7%、5.2% ($n = 5$)。

2.5 被动扩散试验: 实验动物 3 只在实验前 24 h 禁食不禁水, 剪去并剃净兔背部脊柱两侧的毛。将新西兰大白兔固定, 然后贴上青风藤电离巴布剂(7 cm $\times$ 3 cm); 开始计时, 并在 0、1、2、4、6、8、10、12、16、20、24、28 h 从新西兰大白兔耳缘静脉(当耳缘静脉无法抽血时则从耳缘动脉或划割兔耳)取血 1.0 mL, 置于 5 mL 带塞肝素化的离心管中, 3 000 r/min 离心 20 min, 抽去 0.5 mL 血清并加入 0.1

mol/L NaOH 溶液 0.2 mL, 混匀; 加入 5 mL 氯仿提取 15 min, 分离出氯仿层, 再加入 5 mL 氯仿提取 15 min; 合并氯仿液, 水浴上蒸干氯仿, 用 100 μ L 甲醇溶解, 取 30 μ L 用高效液相色谱仪测定, 根据线性方程计算青藤碱的质量浓度。试验重复 3 次。

2.6 电致孔透皮试验: 青风藤电离巴布剂(7 cm $\times$ 3 cm)从中间剪开为大小相等的两半, 分别接在电致孔仪的正负电极上, 然后贴于兔背部(两半巴布剂间隔 1.0 cm); 开始电致孔给药, 脉冲电压 100 V、脉冲时间 1.2 ms、波形 SW-TW、脉冲频率 120 个/min、脉冲数 240 个^[4]。电致孔完毕后开始计时, 并在 0、1、2、4、6、8、10、12、16、20、24、28 h 从新西兰大白兔耳缘静脉(当耳缘静脉无法抽血时则从耳缘动脉或划割兔耳)取血 1.0 mL, 血样处理方法同 2.4 项下。试验重复 3 次。

2.7 AIC 法判断药动学房室模型: 将电致孔透皮给药与被动扩散给药测定的血药浓度分别按一室与多室按照参数法拟合, 得到理论血药浓度, 分别计算 AIC 值。

$$AIC = N \ln \left[\sum_{i=1}^n \frac{1}{C_i} (C_i - \bar{C}) \right] + 4n$$

N 为实验数据个数; n 为隔室数; C_i 为测定血药浓度; $\bar{C}$ 为理论血药浓度

结果多室模型所得 AIC 值远远大于单室模型所得 AIC 值, 所以电致孔透皮给药与被动扩散给药符合一级吸收、一级消除的线性乳突型单室开放模型。其中电致孔透皮给药的单室开放模型方程为 $C = 2.884 \times (e^{-0.056t} - e^{-0.232t})$; 被动扩散给药的单室开放模型方程为 $C = 2.512 \times (e^{-0.058t} - e^{-0.149t})$ 。相关的药动学参数见表 1。在不同时间的血药浓度测定值与线性乳突型单室开放模型理论值的关系见图 1。

表 1 电致孔透皮与被动扩散给药的线性乳突型单室开放模型药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of mammary one-compartment open model for passive diffusion and electroporation

参数	单位	电致孔透皮给药	被动扩散给药
K	h^{-1}	0.056	0.058
K_a	h^{-1}	0.232	0.149
$t_{1/2}(K)$	h	12.375	11.948
$t_{1/2}(K_a)$	h	2.987	4.651
t_{max}	h	8.675	11.556
C_{max}	mg $\cdot$ mL $^{-1}$	1.905	1.485
$AUC_{0-\infty}$	mg $\cdot$ mL $^{-1}$	43.396	32.978

3 讨论

初步的动物药动学实验结果表明青风藤电离巴布剂电致孔条件下透皮给药符合线性乳突型单室开

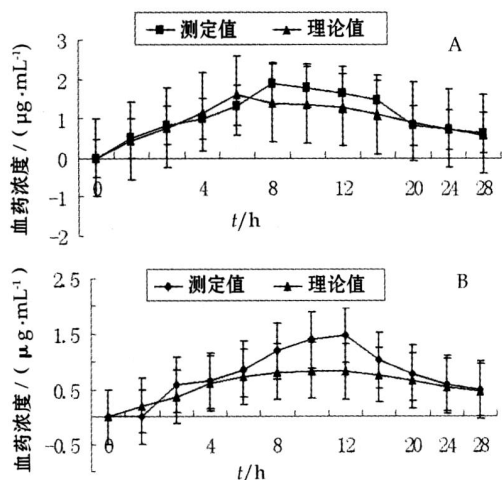


图1 电致孔透皮(A)与被动扩散(B)给药的血药浓度-时间曲线

Fig 1 Plasma drug concentration-time curves for electro-poration (A) and passive diffusion (B)

放模型,可以用于分析电致孔技术透皮给药后青藤碱的体内药物浓度随时间的变化规律。

电致孔技术透皮给药,青藤碱的吸收半衰期 $t_{1/2} (K_a)$ 与达峰时间 t_{max} 比被动扩散透皮给药的明显缩短,表明透皮吸收的速度显著提高;而消除半衰

期 $t_{1/2} (K)$ 比被动扩散的增大,表明青藤碱在体内滞留时间长;电致孔技术透皮给药的药-时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 与峰浓度 C_{max} 比被动扩散的大,表明吸收的程度提高。电致孔技术透皮给药的药-时曲线比被动扩散的药-时曲线平滑且下降较慢,说明电致孔技术能够使药物在皮肤中形成药物储库而维持血药浓度。因此电致孔技术与被动扩散比较能够提高透皮给药的生物利用度,这与文献报道一致^[5]。结果提示电致孔透皮给药技术与巴布剂结合将是一种具有较大应用前景的新的透皮给药技术。

参考文献:

- [1] 孔庆峰,李 军. 青藤碱研究新进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20):1573-1576.
- [2] Babu M, Medi J S. Electronically facilitated transdermal delivery of human parathyroid hormone [J]. *Int J Pharm*, 2003, 263: 25-33.
- [3] Nathalie D, Edith S. *In vivo* assessment of skin electroporation using square wave pulses [J]. *J Controlled Release*, 2002, 79:219-227.
- [4] 岳奇峰,郝保华,邓周虎,等. 电致孔条件下不同电学参数对青藤碱透皮给药的影响[J]. 中草药,2006,37(11):1639-1641.
- [5] 胡巧红,应美芳,李晓芳. 电穿孔技术促进甲硝唑家兔在体经皮吸收的研究[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(2):115-120.

大孔吸附树脂纯化天山雪莲中有效成分的研究

邢建国¹,翟科峰^{1,2},何承辉¹,魏改芹^{1,2*}

(1. 新疆药物研究所,新疆 乌鲁木齐 830004; 2. 石河子大学药学院,新疆 石河子 832002)

摘要:目的 研究大孔树脂纯化天山雪莲有效成分的工艺条件。方法 以紫丁香苷、绿原酸和芦丁的吸附量和解吸率为评价指标,筛选树脂,并优化了吸附和洗脱条件。结果 HPD400 型树脂对天山雪莲各有效成分具有较好的吸附分离性能,适于纯化天山雪莲有效部位。最佳工艺条件为:雪莲样品溶液 4 BV,上样液的 pH 值为 2~3,吸附流速 1 BV/h,吸附时间为 12 h,先用 4 BV 水洗涤,再用 30%、50%乙醇各 6、4 BV 进行梯度洗脱,流速 1 BV/h,合并 30%、50%乙醇洗脱液,即为目标产品。各有效成分的质量分数均提高了 5 倍左右。结论 采用 HPD400 树脂分离纯化天山雪莲中有效成分是可行的。

关键词:天山雪莲;紫丁香苷;绿原酸;芦丁;大孔吸附树脂

中图分类号:R284.2;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)07-1062-05

Application of macroporous absorption resin in purification for active constituents from *Saussurea involucreata*

XING Jian-guo¹, ZHAI Ke-feng^{1,2}, HE Cheng-hui¹, WEI Gai-qin^{1,2}

(1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China; 2. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China)

Abstract : Objective To study the technological parameters of the purification process for active constituents

* 收稿日期:2008-11-20

基金项目:新疆自治区科技攻关重大专项(200733146-4)

作者简介:邢建国(1968—),男,江苏泗阳人,副研究员,硕士,新疆维吾尔自治区药学会常务理事,毕业于新疆医科大学药学院,主要从事中药新剂型与新制剂的研究。Tel:(0991)2318172 E-mail:xingjianguo642@sohu.com