

秋水仙碱 2 种醇质体贴剂的制备及其质量评价

宋三孔, 宋霞, 王晓飞, 刘铭佩, 白银亮, 焦海胜*

兰州大学第二医院 药学部, 甘肃 兰州 730030

摘要: **目的** 采用均匀设计法优化 2 种秋水仙碱醇质体贴剂制备处方并考察其体外释放度、透皮性能、稳定性及其刺激性。**方法** 采用注入法分别制备 2 种磷脂材料(大豆磷脂和氢化磷脂)的秋水仙碱醇质体;通过 DPS 7.0 软件分析,采用均匀设计法,以初黏力与持黏力的综合评分为考察指标优化贴剂压敏胶中秋水仙碱、IV 号丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯、琥珀酸以及氮酮的组成,制备上述 2 种醇质体的贴剂;用智能溶出度测试仪和改良的 Franz 扩散池分别比较贴剂的释放度和透皮性能;考察制剂在光照、湿度和高温条件下的稳定性;进行兔皮肤的刺激性实验。**结果** 通过均匀设计优化法制备的秋水仙碱醇质体贴剂,符合《中国药典》2010 年版规定的贴剂黏性要求,秋水仙碱普通贴剂、大豆磷脂和氢化磷脂醇质体贴剂体外释放度拟合符合 Higuchi 方程,释放速率依次增加,分别为 $(3.133\ 1 \pm 0.327\ 2)$ 、 $(2.872\ 4 \pm 0.348\ 1)$ 、 $(2.380\ 2 \pm 0.213\ 4)$ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{1/2})$,三者体外透皮速率符合零级方程,透皮率依次提高,分别为 $(0.939\ 0 \pm 0.073\ 1)$ 、 $(0.877\ 5 \pm 0.090\ 8)$ 、 $(0.616\ 7 \pm 0.081\ 6)$ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$;氢化磷脂醇质体贴剂在保存期间稳定性考察指标变化均低于大豆磷脂醇质体贴剂,尤其是色泽稳定。兔皮肤刺激性试验 48 h 内无红斑、水肿等刺激反应。**结论** 氢化磷脂醇质体贴剂药物释放度与透皮速率均明显最优,考虑到其较好的制剂稳定性,可见氢化磷脂醇质体贴剂综合性能明显优于大豆磷脂醇质体贴剂。

关键词: 秋水仙碱;醇质体;贴剂;大豆磷脂;氢化磷脂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)17-2380-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.008

Preparation and quality evaluation of two types of colchicine ethosome patches

SONG San-kong, SONG Xia, WANG Xiao-fei, LIU Ming-pei, BAI Yin-liang, JIAO Hai-sheng

The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Objective To optimize the two types of colchicine ethosome patches using uniform design and to investigate their *in vitro* release, transdermal properties, stability, and stimulus. **Methods** Two kinds of colchicine ethosomes made of soybean lecithin (SL) and hydrogenated phosphatidyl (HP) were prepared using injection method. By the DPS 7.0 software, the uniform design was used to optimize the patch components of colchicines, polyacrylic resin IV, succinic acid, triethyl citrate, and azone in patch pressure-sensitive adhesive, with its initial adhesion and hold tack as indexes. The colchicine ethosomes patches of SL and HP were prepared, respectively. The automated dissolution test analyzer and improved Franz diffusion cell were adopted to compare the *in vitro* release and transdermal properties of the two types of colchicine ethosomes patches, respectively. Moreover, the preparation stability under different light, humidity, and high temperature conditions was studied, and the skin irritation test for rabbits was carried out. **Results** The optimized colchicine ethosome patches by the uniform design adhere with the viscous standards in *Chinese Pharmacopeia 2010*. The *in vitro* release of the three types of patches were fitted with the Higuchi equation and their release rates increased in turn, respectively, which were $(3.133\ 1 \pm 0.327\ 2)$, $(2.872\ 4 \pm 0.348\ 1)$, and $(2.380\ 2 \pm 0.213\ 4)$ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{1/2})$. Their *in vitro* transdermal releases were fitted with the zero-class equation and increased in turn, respectively, which were $(0.939\ 0 \pm 0.073\ 1)$, $(0.877\ 5 \pm 0.090\ 8)$, and $(0.616\ 7 \pm 0.081\ 6)$ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$. During the storage, the HP patches had better stability than the SL patches, especially with the stable color. In the skin irritation test for rabbits, there was no erythema and oedema reactions in 48 h. **Conclusion** The HP patches have obviously higher *in vitro* release rate and transdermal rate, and for its better stability of preparation, the HP patches are superior to the SL ones.

Key words: colchicine; ethosome; patch; soybean lecithin; hydrogenated phospholipids

收稿日期: 2013-03-31

基金项目: 中央高校基本科研业务专项基金项目 (lzujbky-2013-46)

作者简介: 宋三孔, 男, 硕士, 研究方向为临床药学及新制剂。E-mail: songsankong@163.com

*通信作者 焦海胜, 男, 教授, 研究方向为临床药学及新制剂。

秋水仙碱(colchicine)在临床上常用于治疗急性痛风,能与中性粒细胞微管蛋白的亚单位结合而改变细胞膜功能,抑制磷酸酯酶 A_2 ,减少单核细胞和中性白细胞释放前列腺素和白三烯,还能抑制局部细胞产生白细胞介素6(IL-6),从而有效降低患者关节部位的疼痛、肿胀及炎症反应^[1]。但近年来报道的口服给药不良反应增多,对消化道、骨髓、肝脏、肾脏等均有损伤^[2]。美国食品和药物管理局(FDA)已于2010年10月3日宣布停止了该药单一口服成分在美国境内的营销。

目前报道的秋水仙碱经皮制剂有复方秋水仙碱凝胶剂^[3]、秋水仙碱醇质体凝胶剂^[4]和秋水仙碱微乳^[5]等,该药醇质体贴剂报道甚少^[6],该剂型具有避免肝脏首过,提高透皮速率等优点。秋水仙碱为两亲性物质,适合于制备成醇质体,并制成贴剂透皮吸收。本实验采用均匀设计法优化制备了2种磷脂材料的秋水仙碱醇质体压敏胶贴剂,比较2种醇质体贴剂的体外释放度、透皮释药性能、稳定性及刺激性。为治疗急性痛风病提供了1种新的药物剂型,避免了该药口服片剂刺激和肝脏首关作用,降低药物毒副作用。

1 仪器与材料

RYJ—6A型Franz扩散池($S=2.8\text{ cm}^2$, $V=6.5\text{ mL}$,上海黄海药检仪器厂);Agilent 1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);CQ50超声波清洗器(上海超声波仪器厂);ME2325S型电子分析天平(德国赛多利斯仪器系统有限公司);S25—2恒温型磁力搅拌器(上海司乐仪器厂);UV—2401PC型紫外分光光度计(日本岛津公司);RC—6型溶出度测试仪(天津市光学仪器厂)。

秋水仙碱对照品(批号201001,中国药品生物制品检定所);秋水仙碱(批号20070310,99.83%,西安山川生物技术有限公司);注射用大豆磷脂(批号20110222,上海金伴药业有限公司);氢化磷脂90H(批号20090601,德国Lipoid公司);胆固醇(批号20090630,天津市光复精细化工研究所);IV号丙烯酸树脂(批号20100927,连云港万泰医药材料有限公司);琥珀酸(批号20100919,上海中泰化学试剂有限公司);柠檬酸三乙酯(批号18838,上海晶纯试剂有限公司);氮酮(批号20070302,上海山浦化工有限公司);无水乙醇(天津市天新精细化工开发中心);乙醇(天津市光复精细化工研究所);维生素E(东北制药总厂);聚山梨酯-80(南

京威尔化工有限公司);色谱纯级乙腈、甲醇,重蒸水,其余试剂均为分析纯。

小鼠,兰州大学动物实验中心,合格证号:SCXK(甘)2009-0004;日本大耳白兔,雄性,体质量1.8~2.1 kg,由中国农业科学院兰州兽医研究所提供,合格证号:SCXK(甘)2010-0001。

2 方法与结果

2.1 醇质体的制备

2.1.1 含大豆磷脂秋水仙碱醇质体的制备 依据文献方法^[7]采用注入法将处方量的秋水仙碱30 mg、大豆磷脂450 mg、胆固醇112.5 mg、维生素E 4.5 mg溶于3.5 mL异丙醇中,置于磁力搅拌器上,在密闭容器中用注射器以细流状缓慢注入6.0 mL pH 7.4的磷酸盐缓冲液,以700 r/min转速搅拌混合;加完缓冲液后继续搅拌10 min,整个制备过程保持40℃恒温,室温冷却,用0.45 μm 一次性滤器滤过即得醇质体混悬液。

2.1.2 含氢化磷脂秋水仙碱醇质体的制备 依据文献方法^[7]采用注入法将处方量的秋水仙碱30 mg、氢化磷脂600 mg、胆固醇600 mg、维生素E 6 mg溶于3.5 mL乙醇中,加入0.8 mg的聚山梨酯-80,置于磁力搅拌器上,在密闭容器中用注射器以细流状缓慢注入5.2 mL pH 7.4的磷酸盐缓冲液,以900 r/min转速搅拌混合;加完缓冲液后继续搅拌10 min,整个制备过程保持50℃恒温,室温冷却,用0.45 μm 一次性滤器滤过即得醇质体混悬液。

2.2 醇质体贴剂的制备

参考文献方法^[8]通过单因素考察,确定贴剂的基本组成为丙烯酸树脂0.50 g、柠檬酸三乙酯0.27~0.37 g、琥珀酸0.065~0.075 g、氮酮0.030~0.080 g,固定丙烯酸树脂0.50 g、秋水仙碱大豆磷脂醇质体及秋水仙碱氢化磷脂醇质体溶液的量分别100 mg,按上述质量配比称取丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯和琥珀酸,加入氮酮搅拌均匀,分别加入到100 mg大豆磷脂秋水仙碱醇质体混悬液溶液中,搅拌使其溶胀,形成凝胶,均匀地涂布于背衬层聚乙烯复合膜上,胶膜厚度约0.2 mm,室温放置20 min,50℃干燥20 min,再加保护层聚苯乙烯薄膜复合,切制成2 cm×10 cm大小,即得大豆磷脂秋水仙碱醇质体贴剂。用氢化磷脂醇质体替换大豆磷脂醇质体,同法制得氢化磷脂秋水仙碱醇质体贴剂。

2.3 初黏力与持黏力的测定

按照《中国药典》2010年版二部附录XJ黏附

力测定方法进行测定。

2.3.1 初黏力测定方法 把贴剂裁成 $10\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ ，将贴剂平置于倾斜板上，贴剂黏性面向上，斜面滚球装置调至水平位置。将倾斜板倾角调至 45° ，取直径 0.3 cm 、质量为 0.127 g 的钢球，用酒精浸泡 5 min 后取出，再用清洁纱布擦拭干净，用干净镊子把钢球夹入放球器，调节放球器的前后位置，使钢球中心在助滚起始线上，轻轻打开放球器，测量钢球滚下距离 $l\text{ (cm)}$ 。

2.3.2 持黏性测定方法 把贴剂裁成 $10\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ ，将贴剂黏贴在玻璃板上，再将玻璃板竖直黏贴在木板上。胶带下吊质量为 50 g 的砝码，计算贴剂吊砝码的时间 $t\text{ (min)}$ 。

2.4 贴剂处方优化

按均匀设计法对处方中交联剂柠檬酸三乙酯(A)、增稠剂琥珀酸(B)以及透皮吸收促进剂氮酮(C)的配比质量进行优化。选择 $U_6(6^3)$ 均匀表设计试验，因素与水平见表1。

秋水仙碱醇质体贴剂主要考察其初黏力(l 值)与持黏力(t 值)，以二者综合评分(Y)作为考察指标，综合评分采用简易公式评分法^[9]将2个指标合并为单指标， $Y=b_1a_{ij}/s_1+b_2b_{ij}/s_2$ ，式中 a_{ij} 和 b_{ij} 分别为第 i 项的第 j 个指标， s_1 和 s_2 分别为样本的标准差， b_1 和 b_2 分别为权重系数(标准离差法)。 $U_6(6^3)$ 均匀试验的初黏力(l 值)与持黏力(t 值)测定结果见表1。

表1 秋水仙碱醇质体贴剂 $U_6(6^3)$ 均匀设计试验方案及结果 ($n=3$)
Table 1 $U_6(6^3)$ uniform design test program and results of colchicine ethosome patches ($n=3$)

试验号	A / mg	B / mg	C / mg	大豆磷脂醇质体贴剂			氢化磷脂醇质体贴剂		
				l / cm	t / min	综合评分 (Y_1)	l / cm	t / min	综合评分 (Y_2)
1	310 (3)	75 (6)	70 (5)	0.1	0.3	0.10	0.2	0.5	0.16
2	330 (4)	67 (2)	30 (1)	8.5	57.7	24.90	8.6	56.8	25.50
3	370 (6)	73 (5)	50 (3)	0.2	2.2	1.01	0.3	2.6	1.22
4	350 (5)	69 (3)	80 (6)	3.2	40.1	18.65	3.9	41.1	19.68
5	270 (1)	71 (4)	40 (2)	2.8	10.2	3.75	3.2	9.3	3.23
6	290 (2)	65 (1)	60 (4)	9.9	58.5	24.58	9.6	53.7	23.33

结合实际的贴剂组成用量，由 DPS 7.0 软件多元回归分析，大豆磷脂醇质体贴剂初黏力与持黏力的综合评分回归方程： $Y_1 = -1\ 079.44 + 2.72\ A + 21.48\ B - 0.004\ 2\ A^2 - 0.17\ B^2$ ，其 $r=0.999\ 8$ ，显著水平 P 为 0.03 ，统计量值 F 为 785.34 ，Durbin-Watson 统计量 $d=2.21$ ，说明模型拟合性较强，并得出最高指标时各因素组合为 $A=326$ 、 $B=65$ 、 $C=32$ ；氢化磷脂醇质体贴剂初黏力与持黏力的综合评分回归方程： $Y_2 = -742.05 + 2.38\ A + 13.48\ B - 0.003\ 6\ A^2 - 0.12\ B^2$ ，其 $r=0.999\ 8$ ，显著水平 P 为 0.03 ，统计量值 F 为 894.90 ，Durbin-Watson 统计量 $d=2.21$ ，说明模型拟合性较强，并得出最高指标时各因素组合为 $A=325$ 、 $B=65$ 、 $C=41$ 。

由表1单因素分析和回归方程结果可知，随着柠檬酸三乙酯用量的增加，贴剂的初黏力增加，持黏力下降；而琥珀酸的影响较小；氮酮对持黏力的影响不明显。由上述比例制备的2种秋水仙碱醇质体贴剂各3批，并进行皮肤初黏力和持黏力试验，结果对皮肤均具有较好的初黏力，持黏力时间较长，

无残胶脱落，表明由上述均匀设计结果所制备贴剂的初黏力和持黏力最为适合。

2.5 普通贴剂制备

除加入等质量浓度秋水仙碱乙醇溶液，其他同“2.2”项下方法制得普通贴剂，备用。

2.6 秋水仙碱的测定

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 Luna C_{18} 柱 ($250\text{ mm} \times 4.60\text{ mm}$ ， $5\text{ }\mu\text{m}$)；流动相为乙腈-水 ($30:70$)；体积流量 1 mL/min ；检测波长 243 nm ；柱温 $25\text{ }^\circ\text{C}$ ；进样量 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。在此色谱条件下，理论塔板数按秋水仙碱峰计算大于 $2\ 000$ ，分离良好。秋水仙碱醇质体、含药贴剂及其空白贴剂 HPLC 色谱图见图1。

2.6.2 溶液的制备

(1) 对照品溶液的制备：精密称取秋水仙碱对照品 1.55 mg ，置 25 mL 量瓶中，加无水乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得含秋水仙碱 $62\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。

(2) 供试品溶液的制备：将秋水仙碱醇质体贴剂 $2.0\text{ cm} \times 5.0\text{ cm}$ ，揭去保护层，置 25 mL 量瓶中，

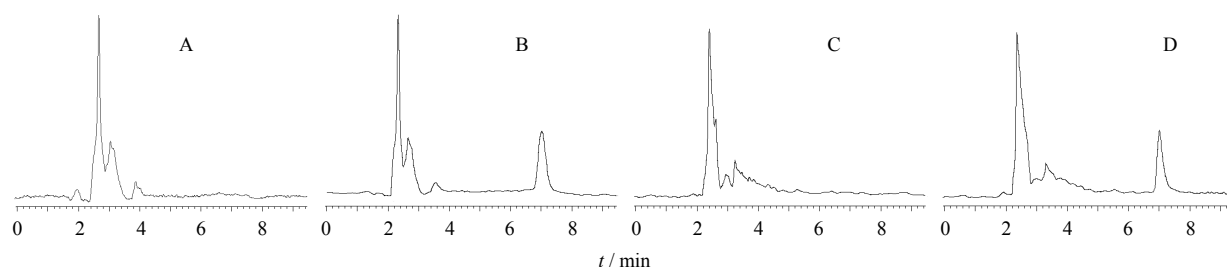


图 1 大豆磷脂醇质体阴性 (A)、含药 (B) 贴剂和氢化磷脂醇质体阴性 (C)、含药 (D) 贴剂的 HPLC 色谱图
Fig. 1 HPLC chromatograms of blank patches for SL (A), patches for SL with colchicine (B), blank patches for HP (C), and patches for HP with colchicine (D)

加入无水乙醇适量，超声（40 kHz、50 W）振荡提取 30 min 后定容至刻度，用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

(3) 阴性样品溶液的制备：除不加秋水仙碱外，其他分别按“2.1.1”和“2.1.2”项下方法制备空白秋水仙碱醇质体贴剂，然后按“2.6.2 (2)”项下方法操作，即得阴性样品溶液。

2.6.3 线性关系考察及系统适应性试验 分别精密吸取 62 $\mu\text{g/mL}$ 秋水仙碱对照品溶液 0.03、0.05、1.0、2.0、2.5、3.0 mL 置 5 mL 量瓶中，再用无水乙醇定容，摇匀，进行 HPLC 检测，以秋水仙碱峰面积分值为纵坐标 (Y)，质量浓度为横坐标 (X)，进行线性回归，得回归方程为 $Y=57.961 X+11.025$ ， $r=0.999\ 8$ ，结果表明秋水仙碱在 0.372~31.0 $\mu\text{g/mL}$ 具有良好的线性关系。

制备 0.62、12.4、31.0 $\mu\text{g/mL}$ （低、中、高）3 个质量浓度的秋水仙碱对照品溶液，进样测定同 1 d 在 0、1、2、4、8、24 h 以及连续在 0、1、2、4、6 d 的峰面积积分值，计算日内与日间精密度的 RSD 值。结果日内精密度 RSD 值分别 1.52%、1.44%、1.05%；日间精密度 RSD 值分别 1.70%、1.78%、1.84%。

取适量空白秋水仙碱醇质体贴剂用无水乙醇溶解，将不同量的秋水仙碱对照品精密加入到该溶液中，制成 3.32、6.64、26.56 $\mu\text{g/mL}$ 低、中、高 3 种质量浓度的秋水仙碱溶液，溶解均匀。HPLC 色谱进样测定，各 3 次。按回归方程计算得回收率及其 RSD。结果大豆磷脂醇质体贴剂的平均回收率为 98.63%，RSD 为 0.55%；氢化磷脂醇质体贴剂的平均回收率为 98.82%，RSD 为 0.48%。

2.6.4 样品测定 按“2.6.2 (2)”项下方法操作制备供试品溶液，按“2.6.1”项下 HPLC 色谱条件进样测定醇质体贴剂，各 3 批样品。结果见表 2。

表 2 秋水仙碱醇质体贴剂测定结果 ($n=3$)
Table 2 Determination of colchicine in colchicine ethosome patches ($n=3$)

样 品 (批号)	秋水仙碱 / ($\mu\text{g}\cdot\text{贴}^{-1}$)	RSD / %
大豆磷脂醇质体贴剂 (110404)	362.89 ± 5.21	1.48
(110405)	357.82 ± 7.72	2.19
(110406)	359.51 ± 4.25	1.22
氢化磷脂醇质体贴剂 (110417)	358.39 ± 6.17	2.03
(110418)	357.70 ± 6.83	1.64
(110419)	362.41 ± 5.49	1.87

2.7 贴剂体外释放度试验

按照《中国药典》2010 年版二部附录 X D 溶出度测定法的第三法装置，进行秋水仙碱普通贴剂与 2 种醇质体贴剂体外释放度测定。释放介质为生理盐水 500 mL，溶出度测试仪温度预热至 $(32.0\pm 0.5)^\circ\text{C}$ ，将贴剂固定在 2 层碟片的中央，释放面朝上，再将网碟置于烧杯下方，并使贴剂与浆底旋转面达到平行，两者相距 (25 ± 2) mm，开始搅拌，其转速为 50 r/min，分别在 2、4、6、8、12、24 h 取出 10 mL 释放液，并立即补充等量同温度的空白释放介质溶液，释放液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，弃去初滤液，取续滤液 1 mL，用高效液相色谱仪测定峰面积，计算单位面积累积释放量 (Q)，以 Q 对时间的二次方根 ($t, h^{1/2}$) 绘制 Higuchi 拟合方程，结果见图 2 和表 3。由图 2 可见，2 种醇质体贴剂体外释放度规律均符合 Higuchi 方程。

2.8 经皮透过试验

取健康昆明雄性小鼠，体质量约 18~22 g，进行脱臼处死。用干净剪刀剪去小鼠腹部皮肤上的毛，剥离一定面积的腹部皮肤，用刀片刮除皮下脂肪和粘连物，再将腹部皮肤用生理盐水反复冲洗干净，置于生理盐水中，冰箱冷藏过夜，备用。将制备好

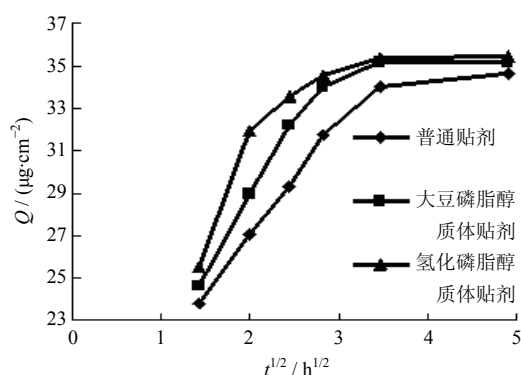


图2 秋水仙碱醇质体贴剂释放大度试验

Fig. 2 *In vitro* release test for colchicine ethosome patches表3 秋水仙碱醇质体贴剂释放大度试验拟合 Higuchi 方程 ($n=3$)Table 3 Higuchi equations fitted by *in vitro* release test for colchicine ethosome patches ($n=3$)

类别	释放大度方程	r	$J / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1/2})$
氢化磷脂醇质体贴剂	$Y=3.133\ 1\ X+21.199$	0.915 7	$3.133\ 1\pm0.327\ 2$
大豆磷脂醇质体贴剂	$Y=2.872\ 4\ X+23.534$	0.839 6	$2.872\ 4\pm0.348\ 1$
普通制贴剂	$Y=2.380\ 2\ X+26.001$	0.773 3	$2.380\ 2\pm0.213\ 4$

积累释放量 (Q_t , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 及稳态透皮速率 (J , $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)。以单位时间 t (h) 对经皮累积释药速率 (%) 作图, 结果见图 3。24 h 后取下皮肤, 用水洗净, 剪下用药部位, 并用乙醇棉球擦干皮肤表面, 剪碎皮肤, 用 10 mL 甲醇浸润 24 h, 期间超声提取 3 次, 每次 20 min, 水浴蒸干, 加 2 mL 甲醇超声 5 min, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后, 取续滤液注入高效液相色谱仪测定计算单位面积皮内滞留量 (Q_s , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。结果表明秋水仙碱醇质体贴剂的体外释放符合零级方程, 普通贴剂、大豆磷脂醇质体贴剂及氢化磷脂醇质体贴剂的 J 、 Q_t 及 Q_s 依次增高 ($P<0.05$), 见图 3、表 4。

2.9 刺激性试验

取 6 片贴剂分别贴于 3 只雄性日本大耳白兔背部两侧剪去毛的对称皮肤区域, 48 h 后揭去贴剂。观察给药部位, 均未发现红斑、水肿等刺激症状, 表明该贴剂在 48 h 内耐受性良好, 无刺激性。

2.10 稳定性试验

2.10.1 光照试验 分别取 3 批贴剂, 放入无色的塑

料的小鼠皮肤置于 Franz 扩散池上, 其有效扩散面积为 2.8 cm^2 。接受液为生理盐水, 体积为 6.5 mL, 使其液面正好与皮肤内层接触, 池内放置小磁子, 以 300 r/min 转速搅拌, 恒温水浴温度为 $37\text{ }^\circ\text{C}$, 系统首先预热 30 min, 之后更换接受液, 排除皮肤下的空气。扩散池的供给室为开放式给药, 根据其有效扩散面积裁取相同面积的贴剂, 揭去其保护层, 将释放面贴于小鼠的皮肤上。于 1、2、3、4、6、8、12、18、24 h 时间点取样 1 mL, 并及时补充 1 mL 新鲜接受液。样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后, 取续滤液以高效液相色谱仪测定峰面积, 计算单位面

料中封口, 在 4 500 lx 光照条件下放置 10 d, 在 0、5、10 d 时间点观察其性状无明显变化, 并取出适量样品测定贴剂的药物的量, 结果见表 5。

2.10.2 湿度试验 分别取 3 批贴剂, 放入塑料袋中封口, 在相对湿度 75%、 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温环境中放置 10 d, 在 0、5、10 d 时间点观察其性状无明显变化, 并取出适量样品测定贴剂中药物的量, 结果见表 5。

2.10.3 高温试验 分别取 3 批贴剂, 放入无色的磨口玻璃瓶中, 在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温箱中放置 10 d, 在 0、5、

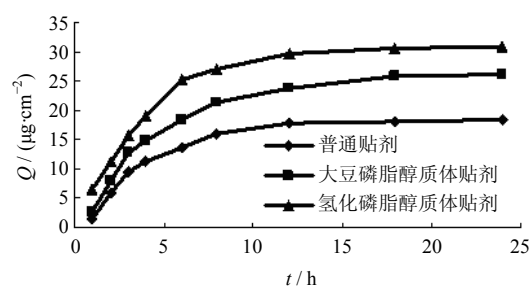


图3 秋水仙碱醇质体贴剂透皮吸收试验

Fig. 3 Transdermal absorption test for colchicine ethosome patches

表4 秋水仙碱贴剂透皮释药试验 ($n=3$)Table 4 Transdermal release test for colchicine ethosome patches ($n=3$)

类别	$J / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	$Q_t / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_s / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
普通制贴剂	$0.616\ 7\pm0.081\ 6$	18.36 ± 3.04	1.96 ± 0.14
大豆磷脂醇质体贴剂	$0.877\ 5\pm0.090\ 8$	25.96 ± 2.26	3.51 ± 0.09
氢化磷脂醇质体贴剂	$0.939\ 0\pm0.073\ 1$	30.78 ± 3.90	4.52 ± 0.11

表5 稳定性试验 ($n=3$)
Table 5 Tests of stability ($n=3$)

时间 / d	条件	秋水仙碱 / ($\mu\text{g}\cdot\text{贴}^{-1}$)			色 泽		
		普通贴剂	大豆磷脂醇质体贴剂	氢化磷脂醇质体贴剂	普通贴剂	大豆磷脂醇质体贴剂	氢化磷脂醇质体贴剂
0	光照	363.18	362.49	362.47	几乎透明	淡黄色	乳白色
	湿度	363.09	362.77	363.14	几乎透明	淡黄色	乳白色
	高温	363.26	362.60	362.13	没有变化	淡黄色	乳白色
5	光照	366.77	368.35	368.17	没有变化	没有变化	没有变化
	湿度	360.21	357.60	360.18	没有变化	没有变化	没有变化
	高温	371.56	367.11	371.98	没有变化	颜色加深	没有变化
10	光照	374.56	375.78	373.64	没有变化	颜色加深	没有变化
	湿度	352.04	350.97	354.16	没有变化	颜色加深	没有变化
	高温	376.12	383.27	380.00	没有变化	颜色加深	没有变化

10 d 时间点观察其性状无明显变化, 并取出适量样品测定贴剂中药物的量, 结果见表 5。

3 讨论

本实验按文献方法^[7]制备了 2 种磷脂材料制备的秋水仙碱醇质体, 并对 2 种醇质体丙烯酸压敏胶贴剂组成以均匀设计法进行优化。

本实验室前期已研究了新型材料氢化磷脂制备秋水仙碱醇质体药物载体, 证明具有良好的透皮吸收性能, 本实验采用该新型醇质体制备秋水仙碱醇质体贴剂, 并与普通贴剂、大豆磷脂醇质体贴剂与氢化磷脂醇质体贴剂的释放度和体外透皮数据拟合方程。结果体外释放度更符合 Higuchi 方程释放规律。普通贴剂、大豆磷脂醇质体贴剂、氢化磷脂醇质体贴剂在 24 h 内药物累积释放率都具有较大的药物释放量。同时, 与普通贴剂相比, 大豆磷脂醇质体贴剂与氢化磷脂醇质体贴剂皮肤药物累积透过量依次明显增加 ($P<0.05$), 且三者的 J 和 Q_s 也依次显著增加 ($P<0.05$), 以上结果说明醇质体对药物起到了和氮酮类似的透皮吸收促进作用, 可能是由于其比大豆磷脂醇质体更小的粒径, 更有利于其穿透皮肤, 提高药物皮肤的渗透吸收量。

在稳定性方面, 本实验经过 0、5、10 d 的取样观察和定量测定, 对普通贴剂、大豆磷脂醇质体贴剂和氢化磷脂醇质体贴剂进行光照、湿度和高温的稳定性考察, 结果三者的秋水仙碱的量均无明显变化, 不随温度、湿度和光照的变化而降解。HPLC 分析未出现有效成分在放置过程中有其它峰, 且色谱保留时间及峰形均无变化。本实验在考察该贴剂稳定性过程中, 湿度环境中其量略变小, 而光照下

和高温下其量略有增加, 可能是由于该贴剂在高湿度下易吸水, 而光照下和高温下挥发性溶剂乙醇散失引起。对 3 种贴剂的色泽进行比较, 普通贴剂和氢化磷脂醇质体贴剂在 3 项考察中 5、10 d 均无变化, 而大豆磷脂醇质体贴剂在光照和湿度考察中, 5 d 内色泽无明显变色, 在 10 d 内色泽均变深; 在高温试验中, 在 5 d 内色泽已变深, 10 d 时更深。说明氢化磷脂醇质体贴剂比大豆磷脂醇质体贴剂具有更好的稳定性。

参考文献

- [1] 周广宇. 抗痛风药的作用机制与分类 [J]. 中国社区医师, 2002, 18(7): 23-24.
- [2] 牛文凯, 邱泽武. 秋水仙碱中毒的诊断与处理 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(5): 368-369.
- [3] 曹茂堂, 侯 均, 谢腾芳, 等. 复方秋水仙碱凝胶剂的制备及临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(10): 1445-1447.
- [4] 杨 飞, 李 芳, 焦海胜, 等. 秋水仙碱醇质体凝胶的制备及质量控制 [J]. 中国药房, 2009, 20(1): 50-52.
- [5] 刘 璇, 张振海, 陈 彦, 等. 秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1963-1967.
- [6] 宋三孔, 宋 霞, 魏立明, 等. 秋水仙碱醇质体贴剂的制备及其体外透皮释药 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(12): 926-928.
- [7] 杨效宇, 赵 佩, 李兰兰, 等. 两种秋水仙碱醇质体的制备及评价 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(11): 844-848.
- [8] 刘星言. 川芎嗪醇质体控释贴片的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [9] 王 晖, 陈 丽, 陈 昱, 等. 多指标综合评价方法及权重系数的选择 [J]. 广东药学院学报, 2007, 23(5): 583-589.