

## 氢溴酸东莨菪碱微乳的制备及其体外透皮吸收研究

王 晶,王晓黎,欧伊益,郭俊生 (第二军医大学军队卫生教研室,上海 200433)

**摘要** 目的:探讨微乳组分对其理化性质及其体外透皮吸收性质的影响。方法:以聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH-40)乙醇油酸聚乙二醇甘油酯(LabrafilM 1944 CS)水作为微乳的组成成分,制备水包油型微乳。考察各微乳粒径、黏度值,同时考察微乳水相含量、油相含量、乳化剂含量和 Km值对其透皮吸收性质的影响。结果:氢溴酸东莨菪碱微乳粒径、黏度值及透皮吸收率受多种因素的影响,包括 Km值、水相含量、油相含量等结论:具有最大透皮渗透量及适宜粒径、黏度值的微乳体系处方为:乳化剂(CremophorRH-40+无水乙醇, Km=2:1)30%,油相 Labrafil 10%,三蒸水 58.5%,氢溴酸东莨菪碱 1.5%。

**关键词** 微乳;氢溴酸东莨菪碱;透皮吸收

中图分类号:R943,R945

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2009)04-0279-03

### Studies on preparation and skin permeation in-vitro of scopolamine hydrobromide microemulsion

WANG Jing, WANG Xiao-li, OU Yi-yi, GUO Jun-sheng (Department of Military Hygiene, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the physico-chemical properties of scopolamine hydrobromide microemulsion and its transdermal delivery effect *in vitro*. **Methods:** The O/W microemulsion was prepared with the system contained of Cremophor RH-40-ethanol-Labrafil-water according to the pseudo-ternary phase diagrams. The values of droplet diameter and viscosity were investigated and the permeation flux of scopolamine hydrobromide was determined *in vitro* using Franz diffusion cell with nude rats skin. The content of scopolamine hydrobromide was determined by HPLC. **Results:** The results indicated that the values of droplet diameter and viscosity and the permeation rate were influenced by the Km value and the contents of oil and water. **Conclusion:** The highest percutaneous scopolamine hydrobromide absorption microemulsion system with suitable diameter and viscosity contains 30% Cremophor RH-40 + ethanol, 10% LabrafilM 1944 CS, 1.5% scopolamine hydrobromide and 58.5% water, Km = 2:1.

**KEY WORDS** microemulsion; scopolamine hydrobromide; transdermal delivery

氢溴酸东莨菪碱(scopolamine hydrobromide)为抗胆碱类 M 型受体阻断剂,因其具有中枢抑制作用,可降低前庭神经、内耳功能,并抑制胃肠蠕动,产生镇静、镇吐和抗眩晕作用,临床上多用于晕动症的防治。目前临床用药以片剂、贴剂为主。但是传统贴剂受角质层屏障的影响,渗透效果不好,且起效慢,需在乘车前 5~6 h 敷贴。利用微乳为载体制备贴剂,生产工艺简单,制剂载药量高,稳态透皮速率高,透皮平稳符合零级速率方程,起效快,控释可达 3~4 d。

微乳(microemulsion, ME)由 Schuman 于 1943 年首次提出,它是由表面活性剂、助表面活性剂、水

相和油相按照适当的比例形成的各向同性、热力学和动力学稳定体系,可自发形成,易于制备,稳定透明,粒径较小,一般为 10~100 nm。近年来,随着对微乳研究的不断深入,微乳已被认为是药物经皮转运的一种极具潜力的载体。微乳作为透皮给药载体具有以下机制:由于微乳可增加药物的溶解度,使药物较易于微乳结合,增加皮肤的热力学活性<sup>[1]</sup>;

由于微乳内分散相与药物的亲和力和容易发生改变,有利于药物通过角质层,使微乳中药物的经皮渗透率增加<sup>[2]</sup>;微乳的表面活性剂和助表面活性剂可以作为促渗剂,减轻角质层的屏障作用<sup>[3]</sup>。

本研究中,制备含 1.5% 氢溴酸东莨菪碱的 O/W (水包油)型微乳,考察各微乳粒径、黏度等理化性质,并采用改进的 Franz 扩散池对氢溴酸东莨菪碱微乳经离体小鼠皮肤的渗透速率进行了研究,评价氢溴酸东莨菪碱微乳的透皮特点,最终选择氢溴酸东莨菪碱微乳处方。

作者简介:王晶(1981-),女,硕士研究生。E-mail: wjing\_0261@yahoo.com.cn

通讯作者:王晓黎。Tel: (021) 81871122 x810, E-mail: xiaoliwang\_smmu@gmail.com

## 1 仪器与材料

高效液相色谱仪 (SPD-10A VP紫外检测器, LC-10AT VP高效液相色谱泵,日本岛津高效液相色谱仪);上海军锐信息工作站;78-1型电磁搅拌器(上海南汇电讯器材厂);Mettler AE 160电子天平, Mettler Toledo 320-s pH计(梅特勒-托利多仪器有限公司);DV-ULTRA黏度计(US Brookfield公司);Nicomp™ 380/ZLS电位粒径测定仪(US PSS粒度分析公司);TK-6H型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);501型超级数显恒温水浴(上海浦东荣丰科技仪器有限公司);弯头手术剪;剃毛器。

氢溴酸东莨菪碱标准品(中国药品生物制品检定所);氢溴酸东莨菪碱(广州环叶制药有限公司,批号:060302);无水乙醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M 1944 CS, Gottefoss公司);聚氧乙烯化蓖麻油-40(Cremophor RH-40,上海森君制剂辅料有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯, MERCK公司)。

雄性SD大鼠,体重(180~200)g,购于第二军医大学动物中心。

## 2 方法和结果

**2.1 氢溴酸东莨菪碱微乳的制备** 将处方量聚氧乙烯化蓖麻油-40(RH-40)溶于乙醇中,再加入油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M 1944 CS)和含有氢溴酸东莨菪碱的水溶液,用磁力搅拌子搅拌后,静置即可得到氢溴酸东莨菪碱微乳溶液。根据聚氧乙烷化蓖麻油/乙醇/油酸聚乙二醇甘油酯/水系统相图研究的结果,在O/W微乳区域范围内选择水相含量分别为60%、45%、30%,油相含量为6%、10%, Km=4:1、2:1组成不同的12种微乳体系。最终配制成微乳中氢溴酸东莨菪碱含量为1.5%。

**2.2 氢溴酸东莨菪碱微乳粒径和黏度的测定**

**2.2.1 氢溴酸东莨菪碱微乳粒径的测定** 利用动态光散射法测定。取微乳0.4 mL,加蒸馏水稀释至4 mL,置于粒径测定仪的比色皿中,调至粒径测试状态,23℃,以水为介质时将光强设为300 KHz,时间约为6 min,每个样品平行测定3次,取平均值,记录结果,见表1。

**2.2.2 氢溴酸东莨菪碱微乳黏度的测定** 取微乳8~10 mL,加入Brookfield DV-型黏度计圆筒中,连接转子开始测定。调节转速,当读数稳定时记录黏度值。每个样品平行测定3次,取平均值,记录结果,见表1。

表1 氢溴酸东莨菪碱微乳的粒径和黏度测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

编号	药物(mg/mL)	Km	油相(%)	水相(%)	r	粒径(nm)	黏度(CP)
1	1.5	4:1	6	60	22.40	65 ± 0.65	63.23 ± 3.5
2	1.5	4:1	6	45	20.90	26 ± 0.26	5.128 ± 19
3	1.5	4:1	6	30	18.90	57 ± 0.57	407.83 ± 11
4	1.5	4:1	10	60	27.53	80 ± 0.80	40 ± 4.36
5	1.5	4:1	10	45	23.47	20 ± 0.20	9.657 ± 102
6	1.5	4:1	10	30	22.10	31 ± 0.31	368.2 ± 11.2
7	1.5	2:1	6	60	25.20	15 ± 0.15	47.7 ± 1.34
8	1.5	2:1	6	45	21.73	20 ± 0.20	275.1 ± 3.77
9	1.5	2:1	6	30	20.10	30 ± 0.30	290.88 ± 5.1
10	1.5	2:1	10	60	31.70	38 ± 0.38	22.87 ± 1.62
11	1.5	2:1	10	45	-	-	-
12	1.5	2:1	10	30	22.60	62 ± 0.62	379.57 ± 11

**2.3 氢溴酸东莨菪碱的HPLC测定** 色谱柱为DiamonsiC<sub>18</sub>色谱柱(450×4.6 mm, 5 μm),流动相为0.005 mol/L磷酸二氢钾溶液(磷酸调pH至3.2)甲醇-乙腈(V/V/V:75:15:10);流速1.0 mL/min;检测波长215 nm;进样量20 μL;检测灵敏度1 AUFS;柱温为室温。在本色谱条件下氢溴酸东莨菪碱出峰时间为6.303 min左右,空白微乳中各辅料对其测定无干扰。此法专属性良好。以浓度C(μg/mL)对峰面积A进行线性回归,得到氢溴酸东莨菪碱标准曲线为:A=15 866C+28 150, r=0.999 7。结果表明,氢溴酸东莨菪碱在10~120 μg/mL范围内线性关系良好。HPLC图谱见图1。

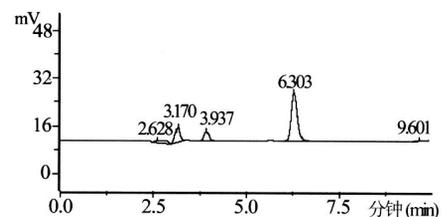


图1 氢溴酸东莨菪碱微乳HPLC图谱

**2.4 体外透皮实验** 将180~200 g左右雄性SD大鼠处死后,置手术板上,固定四肢,用弯头手术剪紧贴毛根剪除背部鼠毛,再用剃毛器剃毛,剥离腹部皮肤,小心刮去皮下脂肪组织和粘连物,用生理盐水清洗干净,滤纸拭干,直接使用。如果需要保存的话,应置于锡箔纸中,-20℃冰箱保存,不超过1周。

将皮肤平整置于水平Franz扩散池结合部,角质层面向供给池,真皮层面向接受池,在(37±0.1)

恒温水浴扩散池中加入微乳4 mL,接受液为4 mL生理盐水,搅拌子转速为300 r/min。分别于0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 h处取样,每次从接受池中取样0.5 mL,同时补入生理盐水0.5 mL。使用建立的HPLC法计算接受液中氢溴酸东莨菪碱含量,按下

式计算 12 h 氢溴酸东莨菪碱微乳累积渗透量 (Q), 以 Q 对时间 (t) 线性回归, 所得斜率即为渗透速率 (J<sub>ss</sub>), 即单位时间内药物透过单位面积的渗透量 (μg/cm<sup>2</sup> · h)。实验重复 3 次。结果见表 2。

$$Q = \sum_{i=1}^n 4 \frac{C_i}{S}$$

其中, 4 为接受液体积; S 为扩散面积, 在本实验中为 0.75 cm<sup>2</sup>; C<sub>i</sub> 为 t 时接受液的药物浓度。

表 2 不同氢溴酸东莨菪碱微乳处方中氢溴酸东莨菪碱透皮渗透率 ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

编号	药物 (mg/mL)	K <sub>m</sub>	油相 (%)	水相 (%)	J <sub>ss</sub> (μg/cm <sup>2</sup> · h)	Q <sub>12</sub> (μg/cm <sup>2</sup> )
1	1.5	4:1	6	60	63.02 ± 12.9	775.50 ± 13.06
2	1.5	4:1	6	45	53.10 ± 8.75	638.87 ± 11.4
3	1.5	4:1	6	30	36.07 ± 10.9	429.30 ± 14.41
4	1.5	4:1	10	60	113.93 ± 9.73	1357.10 ± 93.7
5	1.5	4:1	10	45	73.40 ± 2.6	821.60 ± 25.3
6	1.5	4:1	10	30	47.85 ± 6.1	560.40 ± 35.88
7	1.5	2:1	6	60	91.61 ± 2.6	1143.50 ± 7.94
8	1.5	2:1	6	45	64.20 ± 1.48	761.16 ± 16.7
9	1.5	2:1	6	30	46.42 ± 9.1	551.20 ± 10.5
10	1.5	2:1	10	60	150.90 ± 18.4	1810.30 ± 12
11	1.5	2:1	10	45	-	-
12	1.5	2:1	10	30	53.27 ± 15.9	633.60 ± 20

### 3 讨论

3.1 氢溴酸东莨菪碱微乳中各组分含量对微乳粒径的影响 由表 1 可见, 微乳水相、油相含量升高, K<sub>m</sub> 值减小均可使体系粒径增加。微乳中表面活性剂增加将导致界面膜凝聚, 使微乳稳定而粒径减小; 助表面活性剂增加时, 界面膜扩展而导致微乳粒径变大。此外, 由于 O/W 型微乳内相为油相, 所以油相含量增加对微乳粒径增大具有显著影响。

3.2 氢溴酸东莨菪碱微乳中各组分含量对微乳黏度的影响 当液体流动时, 液体内部分子之间产生摩擦力。这种摩擦力使液体流动时表现为黏度, 是内摩擦的量度。由表 1 可以看出, 当其他条件不变的情况下, 体系的黏度在水相含量 45% 时最大, 可能由于其正好接近凝胶状态下, 使体系黏度增大。一般情况下, 在 O/W 型微乳液的黏度随水相含量的增加而降低。油相含量增加, 也可降低系统的黏度。除此之外, K<sub>m</sub> (s/cos) 减小, 乙醇含量增加, 可降低系统黏度。

3.3 氢溴酸东莨菪碱微乳中各组分对其体外透皮吸收的影响 乳化剂含量的影响: 随着乳化剂含量的升高, 氢溴酸东莨菪碱微乳药物渗透率减弱。研究表明, 在乳化剂含量少的微乳中, 药物的热力学活性是促进药物释放及渗透的强大作用力<sup>[3,4]</sup>。乳化剂含量减少, 可增加药物在微乳中的热力学活性。

水相含量的影响: 微乳水相含量增高, 药物经皮渗透率逐渐升高。因为微乳中的水分达到一定程度后, 亲水性物质才会从微乳中释放; 若微乳中水分少时, 亲水性物质与表面活性剂表面紧密结合, 使药物分子处于包裹状态, 阻碍了药物的释放, 较难透皮吸收。随着水相含量的增大, 多余的水分与角质层中角蛋白的水合作用增强, 使药物顺利透过皮肤。

K<sub>m</sub> 值的影响: 随着 K<sub>m</sub> 的减小, 皮肤渗透速率增大。K<sub>m</sub> 减小, 乙醇含量升高, 有研究称由于脂质极性头部区域的蛋白构像及重组的改变, 乙醇可能改变或形成了角质层的额外的极性通道<sup>[5]</sup>。此外, 乙醇等助表面活性剂可插入到表面活性剂的界面膜中, 形成复合凝聚膜, 提高膜的牢固性和柔软性, 大大增加表面活性剂的溶解性, 形成更小的乳滴, 增加了微乳的透皮性<sup>[6]</sup>。油相的影响: 随着油相含量的增加, 皮肤渗透速率增大。随着油相含量的升高, 分散相数目增加, 增强了药物的皮肤渗透率<sup>[7]</sup>。同时, 我们还发现, 当水相含量一定时, 我们比较 K<sub>m</sub> = 2 : 1、油相含量为 6% 与 K<sub>m</sub> = 4 : 1、油相含量为 10% 时的药物渗透率, 分别为 91.61 ± 2.6 和 (113.93 ± 9.73) μg/cm<sup>2</sup> · h, 油相含量对氢溴酸东莨菪碱微乳皮肤渗透率的影响的相关性较 K<sub>m</sub> 要大。

氢溴酸东莨菪碱微乳粒径、黏度等理化性质及透皮吸收受多种因素的影响, 包括 K<sub>m</sub> 值、水相含量、油相含量等。水相含量、油相含量在一定范围内增加、K<sub>m</sub> 值的减小均可增加微乳粒径值并提高氢溴酸东莨菪碱微乳的透皮渗透量及速率。综合上述研究, 确定氢溴酸东莨菪碱微乳最佳处方为: 乳化剂 (Cremophor RH-40 + 无水乙醇, K<sub>m</sub> = 2 : 1) 30%, 油相 Labrafil 10%, 三蒸水 58.5%, 氢溴酸东莨菪碱 1.5%。

### 参考文献:

- [1] Peltola, S, Saarinen-Savolainen P, Kiesvaara J, et al Microemulsion for topical delivery of estradiol[J]. Int J Pharm, 2003, 254(2): 99.
- [2] Park ES, Cui Y, Yun BJ, et al Transdermal delivery of piroxicam using microemulsions[J]. Arch Pharm Res, 2005, 28(2): 243.
- [3] Rhee, YS, Choi JG, Park ES, et al Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions[J]. Int J Pharm, 2002, 228(1-2): 161.
- [4] Walters KA, Brain KR, Green DM, et al Comparison of the transdermal delivery of estradiol from two gel formulations[J]. Maturitas, 1998, 29(1): 189.
- [5] Obata Y, Takayama K, Machida Y, et al Combined effect of cyclic monoterpene and ethanol on percutaneous absorption of diclofenac sodium[J]. Drug Design Discovery, 1991, 8(2): 137.
- [6] 朱晓亮, 陈志良, 曾抗, 等. 微乳透皮给药系统研究现状及展望[J]. 广东医学, 2005, 26(4): 563.
- [7] Kweon JH, Chi SC, Park ES Transdermal Delivery of Diclofenac Using Microemulsions[J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(3): 351