

小儿哮喘直肠凝胶剂的研制 ——凝胶剂中辅料及促渗剂的选择

冯 怡, 史芝英, 徐莲英 (上海中医药大学, 上海 200032)

摘要: 采用兔直肠肠系膜静脉插管在体实验方法及 HPLC 法, 测定小儿哮喘直肠凝胶剂直肠给药后指标成分麻黄碱和伪麻黄碱的血药浓度, 进行直肠凝胶剂辅料和促渗剂的筛选, 结果表明, 以油酸和氮酮组成的混合促渗剂及丙烯酸树脂为辅料制成的凝胶剂为佳。

关键词: 直肠凝胶剂; 在体吸收; 麻黄碱

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2001)02-0007-05

Preparation of Xiao'er Xiaochuan Gel in Rectal Administered ——Selection of Excipients and Osmotic-promoting Regents

Feng Yi, Shi Zhi-ying, Xu Lian-ying

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 200032)

Abstract: The concentration of ephedrine and pseudoephedrine in rabbit's blood were determined by HPLC method after rectal administered with xiao'er xiaochuan gel. The rectal administered was used by the venous intubation on rabbit's rectal mesentery *in vivo*. The excipients and osmotic-promoting regents were screened by the blood concentration of above markers. The optimized prescription were made up of oleic acid and azone as osmotic promoter, and eudragit as excipient.

Key words: Gel in rectal administered; Absorption *in vivo*; Ephedrine

中药直肠给药剂型有文献报导的主要为栓剂、保留灌肠剂和微型灌肠剂, 在临床上治疗内、外、妇、儿科等各种疾病, 如溃疡性结肠炎、急性阑尾炎、肠梗阻、肾功能衰竭、小儿高热等报道, 均收到良好的疗效。^[1] 因此, 中药直肠粘膜给药也不失为一种有效的给药途径。但因载药量等原因一般中药复方(3味中药以上) 较难制成栓剂; 保留灌肠剂体积大(20ml 以上), 患者自行给药有困难; 微型灌肠剂体积小, 给药方便, 但存在直肠滞留性等问题。我们在以往实验基础上, 以高分子材料作为载体, 研制了中药直肠给药的新剂型-小儿哮喘直肠凝胶剂。本文采用兔直肠肠系膜静脉插管在体实验方法及 HPLC 法, 测定小儿哮喘直肠凝胶剂直肠给药后指标成分麻黄碱和伪麻黄碱的血药浓度, 进行直肠凝胶剂辅料和促渗剂的筛选, 以指标成分的直肠在体吸收量确定小儿哮喘直肠凝胶剂的处方。

1 实验条件

1.1 试药 麻黄碱, 以下简称 E(中国生物制品检

品所)。伪麻黄碱, 以下简称 PE(上海第二十一制药厂)。

1.2 仪器 高效液相色谱仪(美国惠普 1100 型); 台式高速离心机 TGL-16G(上海离心机研究所); 涡旋振荡器 WH-861(上海环球物化仪器厂)。

1.3 试剂 乙醚、碳酸钠、氯化钠、二丁胺、磷酸。高效液相色谱所用甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

1.4 材料 HPMC(中粘度, 华元公司); CMC-Na(苏州益民化工厂); 丙烯酸树脂(华元公司)

2 实验方法

2.1 麻黄碱与伪麻黄碱 HPLC 分析方法的建立^[2]

2.1.1 色谱条件 色谱柱: 惠谱 Hypersil CPS2(5 μ m, 4.6mm Φ ×250mm)。流动相: 0.009M 二丁胺水溶液用磷酸调至 pH2.6(当日配制)。流速: 1.0ml/min。检测波长: 214nm。奔腾 MMX™ 电脑及惠普化学工作站。外标法定量。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱对照品, 用流动相配制成 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0mg·ml⁻¹ 标准溶

液。用 HPLC 测定, 以峰面积 Y 对浓度 x ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) 进行回归, 得盐酸麻黄碱在 $0.01 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 范围内的回归方程为:

$Y = -6.92921 + 688.15292x$, $r = 0.99994$, $n = 9$;
盐酸伪麻黄碱在 $0.01 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 范围内的回归方程为:

$Y = -5.78270 + 692.06391x$, $r = 0.99994$, $n = 9$;
2.1.3 精密度试验 用浓度为 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准品连续测定五次, 结果见表 1 2。

表 1 麻黄碱精密度试验结果

次数	1	2	3	4	5	RSD (%)
峰面积	74.7	73.7	76.8	78.7	72.6	3.25
峰面积	355.6	354.4	353.6	347.6	376.2	3.05
峰面积	682.5	674.4	677.8	683.8	674.8	0.73

表 2 伪麻黄碱精密度试验结果

次数	1	2	3	4	5	RSD (%)
峰面积	67.6	66.0	69.6	71.4	65.4	3.68
峰面积	315.2	314.9	316.6	310.1	335.8	3.13
峰面积	664.8	662.4	671.4	664	672.3	1.26

2.1.4 麻黄碱及伪麻黄碱的日内、日间重现性 用浓度为 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准品, 进行日内、日间重现性, 结果见表 3 4。

表 3 麻黄碱、伪麻黄碱日内重现性 ($n = 3$)

	8:00 (峰面积)	20:00 (峰面积)	RSD (%)
麻黄碱	354.5	340.0	2.31
伪麻黄碱	315.6	302.7	2.45

表 4 麻黄碱、伪麻黄碱日间重现性 ($n = 3$)

	当日 (峰面积)	次日 (峰面积)	RSD (%)
麻黄碱	354.5	363.0	2.44
伪麻黄碱	315.6	328.3	3.54

2.1.5 麻黄碱、伪麻黄碱血清回收率 取兔血清 0.5 ml , 分别加入 1 ml 、 10 ml 、 25 ml ($5 \text{ mg}/\text{ml}$) 标准品溶液, 混旋均匀。加 10% 碳酸钠溶液 0.5 ml , 加乙醚 3 ml , 涡旋振荡 1 min , 反复二次, 倾取醚层, 除去乙醚, 加 1 ml 流动相定容。

表 5 麻黄碱、伪麻黄碱血清回收率 ($n = 3$)

	加入量 (μg)	测得量 (μg)	平均回收率 %
E	5	4.66	93.27
	50	50.85	101.6
	125	113.76	91.13
PE	5	4.47	89.3
	50	51.25	102.5
	125	118.35	94.7

2.2 兔直肠肠系膜静脉采血法^[3] 家兔用戊巴比

妥麻醉后, 打开腹腔, 排出肠内容物, 分离肠系膜静脉, 插入聚乙烯管, 固定, 从肛门口处灌入粘附制剂后, 在距肛门口处约 3 cm 和 15 cm 二处结扎, 使药物保留在下直肠段。按 15 、 30 、 45 、 60 、 90 、 120 、 180 、 240 min 经时采血, 分离血清 ($5000 \text{ rpm}/\text{min}$), 以下处理方法同血浆回收率。

3. 研究内容与结果

3.1 不同辅料小儿哮喘凝胶剂的直肠吸收比较 于小儿哮喘方浸膏中加入 5% 丙烯酸树脂 HPMC、CMC-Na 制成的直肠凝胶剂, 直肠给药后, 与未加辅料的小儿哮喘方浸膏药液进行直肠粘膜吸收比较。结果见表 6 7 8。

3.2 Azone 对小儿哮喘凝胶剂中麻黄碱、伪麻黄碱直肠吸收的影响 在小儿哮喘凝胶剂中分别加入 3% 、 5% Azone, 用超声波混合均匀, 给予兔直肠后, 于兔直肠肠系膜静脉经时采血, 测其血清中麻黄碱、伪麻黄碱的含量, 考察 Azone 对小儿哮喘凝胶剂中麻黄碱、伪麻黄碱直肠吸收的影响。结果见表 9、10。

从上述结果看出, Azone 的加入并不能提高麻黄碱、伪麻黄碱在直肠中的吸收, 反而随着 Azone 用量的增加而降低。在实验中发现, Azone 的加入可使直肠凝胶剂的粘度急剧增加 (图 1), 因而推测由于凝胶剂的粘度增加, 使麻黄碱、伪麻黄碱由基质向体液中的扩散减慢, 从而使两者吸收减少。

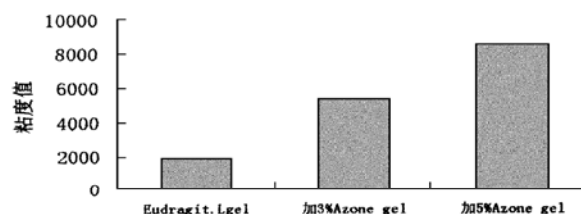


图 1 加入 Azone 后直肠凝胶剂粘度值

3.3 3% 油酸对小儿哮喘凝胶剂中麻黄碱、伪麻黄碱直肠吸收的影响 在小儿哮喘凝胶剂中加入 3% 油酸, 给予兔直肠后, 经时采血, 考察油酸对凝胶剂中麻黄碱、伪麻黄碱的促渗作用。结果见表 11、12, 图 2 3。

结果表明, 3% 油酸对小儿哮喘凝胶剂中的麻黄碱和伪麻黄碱有一定的促渗作用, 但作用不明显。

3.4 1.5% Azone 和 1.5% 油酸混合促渗剂对麻黄碱、伪麻黄碱直肠吸收的影响 在小儿哮喘凝胶剂中加入 1.5% Azone 和 1.5% 油酸混合促渗剂, 给予兔直肠, 经时采血, 考察其促渗作用。结果见表 13、14, 图 4 5。

表 6 不同辅料小儿哮喘凝胶剂中麻黄碱的直肠吸收

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0. 36 ±0. 02* *	0. 95 ±0. 13* *	1. 65 ±0. 21* *	2. 66 ±0. 23*	4. 26 ±0. 32* *	5. 56 ±0. 4* *	6. 1 ±0. 78*	6. 48 ±0. 7*
HPMC	0. 2 ±0. 05*	0. 40 ±0. 14	0. 85 ±0. 13	1. 38 ±0. 19	2. 0 ±0. 32	3. 15 ±0. 53*	4. 2 ±0. 51*	4. 8 ±0. 57*
CMC-Na	0. 16 ±0. 015	0. 35 ±0. 03	0. 79 ±0. 08	1. 47 ±0. 03	2. 4 ±0. 1*	3. 5 ±0. 21*	4. 6 ±0. 29*	5. 2 ±0. 3*
未加辅料药液	0. 14 ±0. 03	0. 42 ±0. 02	0. 72 ±0. 05	1. 16 ±0. 09	1. 5 ±0. 14	1. 75 ±0. 2	1. 75 ±0. 2	2. 16 ±0. 15

注: * 与未加辅料药液组相比 $P < 0. 05$; * * 与未加辅料药液和其他辅料组相比 $P < 0. 05$ 。(下同)

表 7 不同辅料小儿哮喘凝胶剂中伪麻黄碱的直肠吸收

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0. 28 ±0. 01* *	0. 66 ±0. 02	1. 21 ±0. 05*	2. 22 ±0. 14* *	3. 28 ±0. 76*	4. 22 ±0. 8*	4. 7 ±0. 7*	5. 0 ±0. 9*
HPMC	0. 14 ±0. 05	0. 30 ±0. 03	0. 54 ±0. 04	0. 86 ±0. 20	1. 3 ±0. 005	2. 1 ±0. 02	2. 8 ±0. 04	3. 1 ±0. 05
CMC-Na	0. 18 ±0. 03	0. 44 ±0. 04	0. 77 ±0. 025	1. 32 ±0. 03	2. 0 ±0. 1	2. 8 ±0. 1	3. 47 ±0. 12	3. 9 ±0. 12*
未加辅料药液	0. 087 ±0. 01	0. 3 ±0. 05	0. 61 ±0. 07	1. 07 ±0. 07	1. 34 ±0. 11	1. 52 ±0. 12	1. 63 ±0. 15	1. 7 ±0. 15

表 8 不同辅料凝胶剂中 E PE 在体直肠累积吸收百分率(4h)

			单位体积累积吸收百分率					
			麻黄碱			伪麻黄碱		
Eudragit			6. 48 ±0. 7*			5. 0 ±0. 9*		
HPMC			4. 8 ±0. 57*			3. 1 ±0. 05		
CMC-Na			5. 2 ±0. 3*			3. 9 ±0. 12*		
未加辅料药液			2. 16 ±0. 15			1. 7 ±0. 15		

表 9 Azone 对小儿哮喘凝胶剂中麻黄碱直肠吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0. 36 ±0. 02	0. 95 ±0. 13	1. 65 ±0. 21	2. 66 ±0. 23	4. 26 ±0. 32	5. 56 ±0. 4	6. 1 ±0. 78	6. 48 ±0. 7
3% Azone Eudragit	0. 32 ±0. 07	0. 59 ±0. 06	1. 0 ±0. 08	1. 67 ±0. 17	2. 72 ±0. 4	3. 4 ±0. 6	3. 92 ±0. 7	4. 3 ±0. 8
5% Azone Eudragit	0. 3 ±0. 05	0. 56 ±0. 14	1. 06 ±0. 12	1. 66 ±0. 26	2. 0 ±0. 24	2. 31 ±0. 2	2. 5 ±0. 1	2. 5 ±0. 1

表 10 Azone 对小儿哮喘凝胶剂中伪麻黄碱的直肠吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0. 28 ±0. 01	0. 66 ±0. 02	1. 21 ±0. 05	2. 22 ±0. 14	3. 28 ±0. 76	4. 22 ±0. 8	4. 7 ±0. 7	5. 0 ±0. 9
3% Azone Eudragit	0. 23 ±0. 02	0. 41 ±0. 008	0. 82 ±0. 14	1. 35 ±0. 19	2. 2 ±0. 4	2. 96 ±0. 05	3. 63 ±0. 5	4. 2 ±0. 5
5% Azone Eudragit	0. 1 ±0. 009	0. 3 ±0. 08	0. 58 ±0. 09	0. 8 ±0. 1	0. 97 ±0. 05	1. 13 ±0. 01	1. 27 ±0. 06	1. 37 ±0. 04

表 11 3%油酸对直肠粘附制剂中麻黄碱直肠吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0. 36 ±0. 02	0. 95 ±0. 13	1. 65 ±0. 21	2. 66 ±0. 23	4. 26 ±0. 32	5. 56 ±0. 4	6. 1 ±0. 78	6. 48 ±0. 7
3% 油酸 Eudragit	0. 355 ±0. 1	0. 82 ±0. 13	1. 56 ±0. 2	2. 65 ±0. 47	3. 95 ±0. 63	5. 57 ±0. 72	7. 2 ±0. 92	8. 8 ±0. 66

表 12 3%油酸对直肠粘附剂中伪麻黄碱直肠吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit. L	0.28±0.01	0.66±0.02	1.21±0.05	2.22±0.14	3.28±0.76	4.22±0.8	4.7±0.7	5.0±0.9
3%油酸 Eudragit. L	0.19±0.04	0.44±0.09	0.95±0.15	1.70±0.26	2.78±0.34	4.0±0.53	4.89±0.79	5.76±0.94

表 13 1.5%Azone 和 1.5%油酸混合促渗剂对麻黄碱直肠吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0.36±0.02	0.95±0.13	1.65±0.21	2.66±0.23	4.26±0.32	5.56±0.4	6.1±0.78	6.48±0.7
1.5%油酸+ 1.5%Azone	0.4±0.08	0.99±0.2	1.89±0.38	5.1±0.5	7.37±0.42	9.5±0.6	10.96±0.6*	11.0±0.7*

* $P < 0.05$

表 14 1.5%Azone 和 1.5%油酸混合促渗剂对伪麻黄碱直肠粘膜吸收的影响

单位体积累积吸收百分率								
时间(min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Eudragit	0.36±0.02	0.95±0.13	1.65±0.21	2.66±0.23	4.26±0.32	5.56±0.4	6.1±0.78	6.48±0.7
1.5%油酸+ 1.5%Azone	0.253±0.005	0.57±0.05	1.16±0.11	2.4±0.2	3.4±0.46	4.7±0.9	5.8±1.2	6.7±1.5

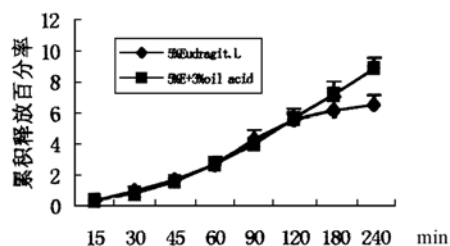


图 2 3%油酸对麻黄碱的促渗作用

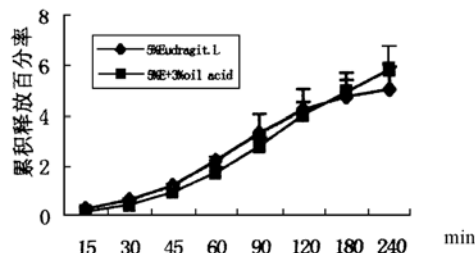


图 3 3%油酸对伪麻黄碱的促渗作用

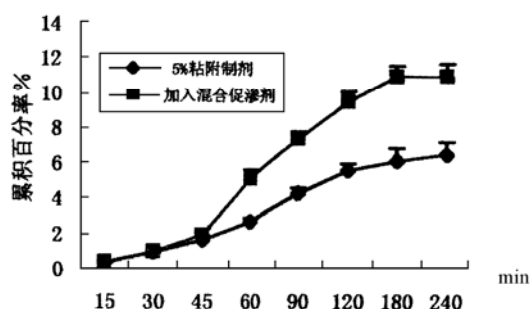


图 4 混合促渗剂对凝胶剂中麻黄碱的促渗作用

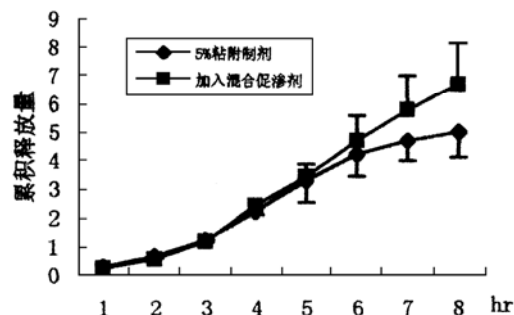


图 5 混合促渗剂对凝胶剂中伪麻黄碱的促渗作用

从上述结果可看出, 1.5%Azone 和 1.5%油酸混合促渗剂可使小儿哮喘凝胶剂中的麻黄碱、伪麻黄碱的吸收增加, 在给药 3 h 后, 吸收增加明显, 且有显著性差异。

4 讨论

4.1 小儿哮喘药液中加入辅料后, 麻黄碱、伪麻黄碱的直肠吸收均有所增加, 其顺序为: 丙烯酸树脂>

CMC-Na> HPMC, 与未加辅料组相比有显著性差异, 推测可能与高分子材料加入后, 凝胶剂与直肠粘膜发生生物粘合, 增加了药物与粘膜接触时间和接触密度, 从而提高了药物的直肠吸收有关。

4.2 从实验结果可知: Azone 的加入使凝胶剂的粘度增加, 麻黄碱、伪麻黄碱由基质向体液中的扩散减慢, 从而使两者吸收减少。3%油酸对小儿哮喘凝

胶剂中的麻黄碱和伪麻黄碱的促渗作用不明显。但1.5%Azone和1.5%油酸混合促渗剂可使小儿哮喘凝胶剂中的麻黄碱、伪麻黄碱的吸收增加,在给药3h后,吸收增加明显,且有显著性差异。说明中药复方直肠凝胶剂中促渗剂的选择,必须同时考虑促渗剂的加入对制剂性质的影响,进行综合评价才能选出适宜的促渗剂。

参考文献:

[1] 赵雅萍. 中药直肠给药的研究动态[J]. 中草药, 1998, 29

(1): 51—53.

- [2] 岩浪登, 大冢恭男, 久保博昭. 高速液相色谱法对麻黄及其方剂中麻黄碱类生物碱的定量[J]. 药学通报, 1985, 20(3): 149—153.
- [3] Shuji Satoh, Yoshiya Horiguchi, Sigenobu Watanabe. 炎症下の家兔直腸におけるin vitro およびin situ でのアスピリンアミノピリンおよびスルピリンの粘膜透過性[J]. 药剂学(日), 1992, 52(3), 178—185.