透皮吸收实验对九分喷雾剂处方的筛选

孙亦群, 周莉玲, 黄月纯*

(广州中医药大学一附院, 广东 广州 510405)

摘要: 目的 筛选九分喷雾剂处方。方法 以稳定性和喷雾效果为指标, 从 19 种处方中筛选出 4 种处方, 然后以透皮速率为指标筛选。结果 处方 17 的稳定性和喷雾效果好, 透皮速率最高。结论 九分喷雾剂的处方为: 20% 样品乙醇液+ 3% 冰片+ 5% 甘油。

关键词: 透皮吸收; 九分喷雾剂; 处方筛选

中图分类号: R283. 6; R286. 01

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)03-0221-02

Screening of prescriptions of JIUFEN SPRAY* by transdermal experiments

SUN Yi-qun, ZHOU Li-ling, HUANG Yue-chun

(First Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangzhou Guangdong 510405, China)

Abstract: **Object** To screen the prescriptions of JIUFEN SPRAY. **Methods** Four prescriptions were primarily obtained from 19 prescriptions of JIUFEN SPRAY on the basis of their stability and spraying effect, then the obtained four prescriptions were screened further according to transdermal rate of them. **Results** Prescription 17th was considered to be the best as its high stability, spraying effect and transdermal rate. **Conclusion** The optimal prescription of JIUFEN SPRAY consisted of 20% alcohol solution of sample, 3% borneol and 5% glycerine.

Key words: transdermal experiment; JIUFEN SPRAY; screening of prescription

* JIUFEN SPARY originates from an ancient prescription of Chinese herbs. It has the function of invigorating the circulation of blood and dissipating blood stasis etc. .

九分散是一个传统中药制剂, 具活血散瘀、消肿止痛之功效, 内服或外用治疗跌打损伤、瘀血肿痛^[1], 治疗痹证疗效显著^[2]。由于处方中马钱子内服易引起中毒, 而外敷生物利用度低, 因此有必要进行剂改研究。经皮给药系统以其可避免肝脏的首过效应和胃肠道的破坏, 具有维持稳定、持久的血药浓度, 提高生物利用度, 毒副作用小, 给药方便等明显优势, 成为现代制剂研究的热点之一。因此, 本研究将九分散制成九分喷雾剂, 并对其处方进行了筛选。

1 仪器与材料

日本岛津 CS 9301PC 薄层扫描仪, 改良 Franz 扩散池(中国药科大学); 土的宁、马钱子碱、麻黄碱对照品(中国药品生物制品检定所), 马钱子、麻黄、乳香、没药药材由广州市药材公司提供, 冰片、樟脑、氮酮、丙二醇、甘油由广州南方化玻公司提供, 硅胶 GF₂₅₄(青岛海洋化工集团), 试剂均为分析纯; SD 大鼠由本校实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 以制剂稳定性及喷雾效果为指标初筛处方: 10 倍于药材量的水, 提取 3 次, 每次 1 h, 提取液浓缩成

2.1 的稠膏, 加入乳香、没药挥发油, 用 95% 乙醇溶解, 制成 20% 的溶液, 过滤, 取滤液备用。

选用原料进行配制, 见表 1。

表 1 各原料的配比

组别	滤液 3% 樟脑 3% 薄荷醇	滤液 2% 冰片 1% 氮酮	滤液 2% 丙二醇 2% 氮酮	滤液 3% 冰片	滤液
空白		4	8	12	16
5% 甘油	1	5	9	13	17
10% 甘油	2	6	10	14	18
15% 甘油	3	7	11	15	19

将以上 19 种制剂分别混合均匀, 封口, 置 4 冰箱内存放 2 周, 取出观察。将未产生沉淀的制剂分别装入同一喷雾瓶中, 共用 3 只喷雾瓶试验, 观察喷雾效果, 筛选出 1, 8, 16, 17 号处方效果较好。

2.2 以透皮吸收速率为指标筛选处方

2.2.1 对照品溶液的制备及标准曲线的绘制: 精密称取土的宁、马钱子碱对照品用氯仿溶解, 盐酸麻黄碱对照品用甲醇溶解, 分别制成 0.5 mg/mL 的对照品溶液, 备用。

土的宁标准曲线的绘制: 取土的宁对照液 2, 3,

4, 5, 6 mL, 挥干氯仿, 各加生理盐水-乙醇(7:3)接收液 5 mL, 充分溶解, 加浓氨水调节 pH 约为 10, 用氯仿提取 3 次, 每次 10 mL, 合并氯仿液, 60℃ 水浴蒸干, 残渣用甲醇溶解并稀释至 5 mL, 混匀, 各取 5 μL, 分别点于同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上, 以氯仿-甲醇-氨水(4 mol/L)(2:6:1)展开, 展距约 14 cm, 取出, 晾干, 在 254 nm 紫外灯下定位, 扫描。样品波长 λ_S= 254 nm, 参比波长 λ_R= 325 nm。以扫描积分值对样品量(μg)进行回归, 回归方程为 $A = 122.24C + 39.118$, $r = 0.999$ 。

马钱子碱标准曲线的绘制: 同土的宁标准曲线的绘制, 回归方程为: $A = 118.44C + 37.805$, $r = 0.997$ 。

盐酸麻黄碱标准曲线的绘制: 同土的宁标准曲线的绘制, 显色方法: 将展开后的薄层板用 0.1% 茚三酮试液浸润, 取出, 晾干, 105℃ 烘 5 min, 显紫红色斑点, 在干燥器中放至室温, 扫描。样品波长 λ_S= 500 nm, 参比波长 λ_R= 440 nm。回归方程为: $A = 53.528C - 5.4364$, $r = 0.998$ 。

2.2.2 日内及日间回收率测定: 结果见表 2。

2.3 透皮吸收实验: 取体重为 160~180 g SD 大鼠, 处死, 取其腹部皮肤, 仔细剪去皮毛, 剥离皮下脂肪, 用生理盐水冲洗干净, 置于 -20℃ 冰箱中保存。透皮吸收扩散装置采用改良 Franz 扩散池。将预处

表 2 日内及日间回收率

样 品	日 内		日 间	
	$\bar{x}$	RSD(%)	$\bar{x}$	RSD(%)
土的宁	97.679	1.893	99.622	1.040
马钱子碱	99.410	1.475	99.365	0.883
盐酸麻黄碱	98.739	1.705	99.929	1.318

理皮肤置于扩散室与接收室之间, 角质层朝向扩散室, 固定, 接收室加入 17 mL 生理盐水-乙醇(7:3)接收液, 排出气泡, 使液面与皮肤内层接触。扩散室加入样品液 3 mL, 开动电磁搅拌器(约 200 r/min), 32℃ 恒温, 在设定的时间点及同一取样点取样, 每次 5 mL, 同时补充新鲜接收液 5 mL, 排气泡。将同一时相所取 2 个样合并, 以浓氨水调 pH 约为 10, 移至分液漏斗中, 以氯仿提取 3 次, 每次 10 mL, 合并氯仿液, 60℃ 水浴蒸干, 以甲醇溶解并定容至 1 mL, 点样量 100 μL, 在 254 nm 处测吸光度值, 计算浓度, 按下式计算累积渗透量(Q)。

$$Q = \frac{C_n \times 17 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{A}$$

式中: C_n 为第 n 个取样点浓度(μg/mL), C_i 为第 i 个取样点浓度, A 为渗透面积, 改良 Franz 扩散池渗透面积为 2.01 cm²。

以 Q 值为纵坐标, 时间 t 为横坐标, 进行线性回归, 得 Q-t 方程, 其斜率为透皮速率常数 J (μg/cm²·h)。结果见表 3。

表 3 九分喷雾剂的不同处方的透皮吸收测定结果

处 方	土的宁			马钱子碱			麻黄碱		
	Q-t 方程	J	r	Q-t 方程	J	r	Q-t 方程	J	r
1	$Q = 10.446t - 35.618$	10.446	0.996	$Q = 4.625t + 6.824$	4.625	0.994	$Q = 21.167t + 1.254$	21.167	0.993
8	$Q = 6.552t - 7.233$	6.552	0.994	$Q = 5.974t - 10.174$	5.974	0.998	$Q = 56.188t + 83.905$	56.188	0.993
16	$Q = 11.397t - 46.195$	11.397	0.994	$Q = 9.796t - 40.575$	9.796	0.997	$Q = 45.302t + 30.766$	45.302	0.994
17	$Q = 13.923t - 13.808$	13.923	0.998	$Q = 12.435t - 11.611$	12.435	0.998	$Q = 98.290t + 67.994$	98.290	0.997

3 讨论

3.1 所选 19 种处方是综合大量文献资料而拟定的, 其中促渗剂二元组合经实验证明为最佳组合^[3-5]。

3.2 以透皮吸收实验筛选 4 种处方时, 由于制剂中的成分含量低, 透过皮肤的量亦较少, 在薄层板上的点样量又很小, 所以扫描仪不能测出。因此, 在实验时, 将同一时相所取的 2 个样合并, 再进行提取, 扫描测定。若有条件, 采用高效液相色谱法测定经皮渗透量较好。

3.3 20% 样品乙醇液+ 3% 冰片+ 5% 甘油的九分

喷雾剂制剂呈棕褐色, 均匀透明, 具冰片香气, 喷雾效果好。

参考文献:

[1] 中国药典[S]. 2000 年版. 一部.
 [2] 张月华, 伊春锦, 陆 霞, 等. 古方九分散加味治疗痹病的观察与实验研究[J]. 福建医药杂志, 1994, 16(5): 34.
 [3] 张 奇, 邓英杰, 刘令勉. 中药透皮吸收制剂青龙贴的处方筛选及药物动力学[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(4): 1-5.
 [4] 周成萍, 彭 松, 廖蔚珍, 等. 复方雷公藤涂膜剂透皮吸收的研究[J]. 中草药, 1998, 29(6): 391-393.
 [5] 许碧莲, 王宗锐, 何 康, 等. 薄荷醇与樟脑对烟酰胺的促皮渗透作用的研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 1998, 15(6): 32-34.