

### 3 种挥发油对马钱子总碱透皮贴片体外经皮渗透的影响

张贵华<sup>1</sup>, 马云淑<sup>1\*</sup>, 黄金娥<sup>1</sup>, 罗红梅<sup>1</sup>, 康绍建<sup>2</sup>

1. 云南中医学院, 云南 昆明 650500

2. 云南省食品药品检验所, 云南 昆明 650000

**摘要:** **目的** 研究砂仁、草果、白豆蔻挥发油对马钱子总碱贴片中马钱子总碱(主要含马钱子碱和土的宁)体外经皮渗透的影响。**方法** 以小鼠离体皮肤为实验材料, 采用改良 Franz 扩散池法, 以 HPLC 法测定马钱子总碱贴片中马钱子总碱(马钱子碱和土的宁)的累积渗透量( $Q_n$ ), 考察 3%、5%、7%、10% 砂仁、草果、白豆蔻挥发油对马钱子总碱(马钱子碱和土的宁)的促渗效果。**结果** 不同质量浓度挥发油中, 以 5% 砂仁挥发油、3% 草果挥发油、10% 白豆蔻挥发油渗透速率( $J_{SS}$ )最大, 分别为 1.039、0.951、0.907 mg/(cm<sup>2</sup>·h); 与不加促渗剂的阴性对照组相比, 增渗倍数(ER)分别为 1.212、1.230、1.383, 其中 5% 砂仁油的 ER 大于阳性对照 10% 氮酮。**结论** 5% 砂仁油、3% 草果油、10% 白豆蔻油均能明显促进马钱子总碱贴片中马钱子总碱(马钱子碱和土的宁)的透皮吸收。

**关键词:** 马钱子总碱; 马钱子碱; 土的宁; 砂仁; 草果; 白豆蔻; 挥发油

**中图分类号:** R283.6; R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)11-2158-06

### Effects of three kinds of volatile oils on *in vitro* percutaneous penetration of total alkaloids in *Strychni Semen* transdermal patches

ZHANG Gui-hua<sup>1</sup>, MA Yun-shu<sup>1</sup>, HUANG Jin-e<sup>1</sup>, LUO Hong-mei<sup>1</sup>, KANG Shao-jian<sup>2</sup>

1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Institute for Food and Drug Control, Kunming 650000, China

**Abstract: Objective** To study the effects of volatile oils in *Amomi Fructus* (AF), *Tsaoko Fructus* (TF), and *Amomi Rotundus Fructus* (ARF) on *in vitro* percutaneous penetration of brucine and strychnine in the total alkaloids of *Strychni Semen* (TASS) transdermal patches. **Methods** Improved Franz-cells were used for the transdermal diffusion test, and the cumulative permeation quantity ( $Q_n$ ) of brucine and strychnine in the TASS transdermal patches was determined by HPLC. The enhancing effects of 3%, 5%, 7%, and 10% volatile oils in AF, TF, and ARF on percutaneous diffusion of brucine and strychnine in the TASS were investigated. **Results** The penetration rates ( $J_{SS}$ ) of 5% volatile oil in AF, 3% volatile oil in TF, and 10% volatile oil in ARF were 1.039, 0.951, and 0.907 mg/(cm<sup>2</sup>·h), respectively, which were the largest among the different concentration of volatile oils. Compared with the negative control group without penetrant, the enhancement ratios (ER) were 1.212, 1.230, and 1.383, respectively, and the ER of 5% volatile oil in AF was higher than that of the positive control 10% Azone. **Conclusion** Results show that 5% volatile oil of AF, 3% volatile oil of TF, and 10% volatile oil of ARF could obviously enhance the transdermal absorption of brucine and strychnine in the TASS transdermal patches.

**Key words:** total alkaloids of *Strychni Semen* (TASS); brucine; strychnine; *Amomi Fructus* (AF); *Tsaoko Fructus* (TF); *Amomi Rotundus Fructus* (ARF); volatile oil

马钱子总碱(主要含马钱子碱和土的宁, 并含少量马钱子碱氮氧化物和土的宁氮氧化物)来源于马钱子(又名番木鳖), 系马钱科植物马钱 *Strychnos*

*nux-vomica* L. 的干燥成熟种子的主要成分, 具有改善微循环, 增加血流量, 抑制肿瘤、镇痛、抗炎、抑菌作用, 可用于治疗脑血管病后偏瘫及面瘫、癌

收稿日期: 2012-04-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30960517); 云南省科技计划项目(2008CD152)

作者简介: 张贵华, 男, 硕士研究生, 主要从事中药药剂学的研究。Tel: 13529252375 E-mail: napln@163.com

\*通讯作者: 马云淑 Tel: (0871)5918204 E-mail: yunshuma2@126.com

网络出版时间: 2012-09-20 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120920.1601.003.html>

症疼痛、坐骨神经痛、颈椎病、风湿性关节炎等<sup>[1-2]</sup>。马钱子碱和土的宁具有明显的镇痛抗炎作用，但口服不良反应大，治疗剂量接近中毒剂量，通常以外用为主。但传统外用制剂生物利用度低，且不利于精确控制给药剂量与给药时间，以达到平稳安全的有效血药浓度。

透皮给药系统是治疗长期性与慢性疾病的简单、方便和行之有效的第三代新型制剂<sup>[3]</sup>。为了得到效果好、不良反应小的天然渗透促渗剂，本实验选择砂仁、草果和白豆蔻挥发油作为促渗剂，研究其在马钱子总碱透皮贴片中的促渗作用<sup>[4]</sup>。前期研究结果表明三者对土的宁具有较好的促渗作用<sup>[5-6]</sup>。马钱子碱和土的宁是马钱子总碱透皮贴片的主要药效成分，并能相互促进吸收<sup>[7]</sup>，因此本实验选择二者作为共同检测指标，考察了不同质量浓度的砂仁、草果、白豆蔻挥发油对马钱子总碱贴片中马钱子总碱（以马钱子碱和土的宁计）的体外经皮渗透的影响，并以促渗剂氮酮进行阳性对照观察，为改进传统膏剂，提高马钱子总碱的生物利用度，控制其释药速率以减少毒性，提高疗效提供实验依据。经本研究提取精制的马钱子总碱制成贴片，给药方便，并可控制其释药速率。

## 1 仪器与材料

TK.12B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); Agilent 1100 Series 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司, DAD 检测器); Kudos SK3300LH 超声仪(上海科导超声仪器有限公司); Sartorius BT25S 型分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司,  $d=0.01$  mg]。

马钱子总碱(自制, 经 HPLC 测定质量分数, 马钱子碱为 34.67%、土的宁为 55.20%, 马钱子总碱为 89.87%); 马钱子碱对照品(20 mg/支, 质量分数 95.9%以上, 批号 110706-200505, 中国药品生物制品检定所); 土的宁对照品(20 mg/支, 质量分数 97%以上, 批号 110705-200306, 中国药品生物制品检定所)。

马钱为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 砂仁为姜科植物绿壳砂 *Amomum villosum* Lour. var. *xanthioides* T. L. Wu et Senjen 的干燥成熟果实; 草果为姜科豆蔻属植物草果 *Amomum tsao-ko* Crevost et Lemarie 的干燥成熟果实; 白豆蔻为姜科植物白豆蔻 *Amomum kravanh* Pierre ex Gagnep. 的干燥成熟果实; 各药材均购自

云南绿生药业有限公司, 经云南中医学院杨树德教授鉴定。

氯化钠、磷酸二氢钾、丁二酸、无水乙醇等均为分析纯, 聚甲基丙烯酸酯 E-100(德国 Rhom 公司生产, 批号 E080301077), 娃哈哈纯净水, 庚烷磺酸钠(色谱纯, Biofer 公司生产, 批号 26547), 乙腈为色谱纯。

昆明种小鼠由四川省医学科学院实验动物研究所提供, (20±2) g, 雌雄兼用。许可证号: SCXK(川 2008-24)。

## 2 方法与结果

### 2.1 挥发油的提取

砂仁挥发油经水蒸气蒸馏后得到乳白色油状液体, 冷却后底部为白色结晶, 收率 2.93% (mL/g); 草果挥发油经水蒸气蒸馏后得到黄色油状液体, 收率 1.91% (mL/g); 白豆蔻挥发油经水蒸气蒸馏后得到白色油状液体, 收率 5.7% (mL/g)。

收率 = 挥发油体积 / 药材质量

### 2.2 马钱子总碱透皮贴片的制备

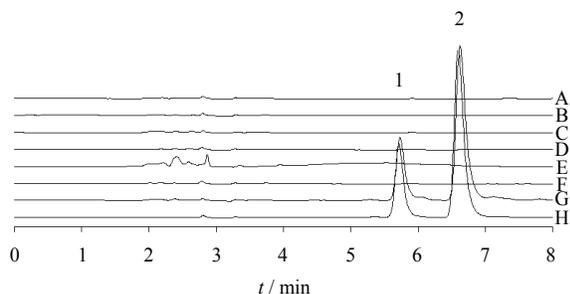
精密称取处方量的马钱子总碱 90 mg、丁二酸 0.04 g、聚甲基丙烯酸酯 E-100 0.4 g, 3.5 mL 60%乙醇搅拌溶解, 混合均匀, 超声 10 min, 在背衬层上采用流延法铺膜, 挥去溶媒后取出, 表面覆盖保护层, 密封即得马钱子总碱透皮贴片, 含药量 1.8 mg/cm<sup>2</sup>。同法在基质溶解后加入 3%、5%、7%、10% 的 3 种挥发油和氮酮, 可制备含不同质量浓度挥发油和氮酮促渗剂的马钱子总碱透皮贴片。

### 2.3 色谱条件<sup>[6]</sup>

色谱柱为 Licospher C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.01 mol/L 庚烷磺酸钠与 0.02 mol/L 磷酸二氢钾等体积混合溶液(28:72), 用 10%磷酸调 pH 值 2.8; 柱温 30 °C; 检测波长 260 nm; 体积流量为 1 mL/min; 进样量 5 μL。在上述条件下, 马钱子碱、土的宁的保留时间在 6 min 左右, 保留时间适中, 样品峰分离度较好, 以马钱子碱和土的宁的理论塔板数计不低于 6 000, 且基质和挥发油对马钱子碱和土的宁的测定无干扰, HPLC 色谱图见图 1。

### 2.4 线性关系考察

将马钱子碱和土的宁对照品置 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 减压干燥器中干燥 12 h 以上, 取马钱子碱 3 mg, 土的宁 5 mg, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 适量 10%磷酸溶液超声溶解, 加透皮吸收接收液(20%乙醇生理盐水)



A-砂仁油 B-白豆蔻油 C-草果油 D-氮酮 E-空白基质 F-小鼠皮肤 G-马钱子总碱样品 H-混合对照品 1-马钱子碱 2-土的宁  
A-volatile oil in AF B-volatile oil in TF C-volatile oil in ARF  
D-Azone E-blank matrix F-mice skin G-TASS sample H-mixed reference substances 1-brucine 2-strychnine

图 1 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms

至刻度，振摇均匀制成混合对照品储备液。分别取母液用接收液稀释得到 1.89、3.15、6.30、15.75、31.50、63.00、126.00、252.00、315.00  $\mu\text{g/mL}$  的马钱子碱对照品溶液与 3.16、5.27、10.54、26.35、52.70、105.40、210.80、421.60、527.00  $\mu\text{g/mL}$  的土的宁对照品溶液，进样 5  $\mu\text{L}$ ，以对照品质量浓度为横坐标 ( $X$ )，测得的峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行线性回归，得回归方程：马钱子碱  $Y=6\ 912.13 X-4.22, r=0.999\ 95$ ；土的宁  $Y=9\ 571.99 X-11.52, r=0.999\ 92$ ；结果表明马钱子碱在 1.89~315.00  $\mu\text{g/mL}$ 、土的宁在 3.16~527.00  $\mu\text{g/mL}$  内线性关系良好。

## 2.5 方法学考察

**2.5.1 精密度试验** 取同一混合对照品溶液（马钱子碱 63.00  $\mu\text{g/mL}$ ，土的宁 105.40  $\mu\text{g/mL}$ ），连续进样 6 次，测定马钱子碱和土的宁的峰面积，结果马钱子碱和土的宁的峰面积值的 RSD 分别为 0.22%、0.12%，表明精密度良好。

**2.5.2 重复性试验** 取同一接收池中 0.5 h 的马钱子总碱透皮贴片透过液 6 份，分别进样 5  $\mu\text{L}$ ，测得马钱子碱与土的宁的峰面积，计算得其质量浓度的 RSD 分别为 1.48%、0.67%。

**2.5.3 稳定性试验** 取同一个皮肤透过液的样品溶液分别于 0、1、2、4、6、8、12 h 测得马钱子碱与土的宁的峰面积，结果马钱子碱和土的宁峰面积的 RSD 分别为 1.73%、0.60%，表明样品溶液在 12 h 内相对稳定。

**2.5.4 回收率试验** 在已知质量浓度的低、中、高 3 个质量浓度样品皮肤透过液中加入低、中、高 3 个质量浓度的马钱子碱和土的宁对照品溶液，每个

质量浓度样品 3 份，3 个质量浓度共 9 个供试品，测定质量浓度，计算回收率，结果马钱子碱低、中、高质量浓度的加样回收率分别为 104.86%、104.15%、101.84%，RSD 分别为 0.47%、0.28%、0.77%；土的宁低、中、高质量浓度的加样回收率分别为 100.88%、101.75%、99.61%，RSD 分别为 0.98%、0.29%、0.34%。

## 2.6 离体皮肤的处理

将小鼠腹部皮肤仔细剃毛，断颈处死，立即取腹部皮肤，去掉皮下脂肪及黏液组织，用生理盐水洗净、浸泡，-40  $^{\circ}\text{C}$  冷冻保存，实验前自然解冻，1 周内进行实验。

## 2.7 经皮渗透试验<sup>[2-3]</sup>

剪取略大于扩散池表面积的皮肤角质层，置于 Franz 扩散池的供给池与接收池结合处，使角质面向供给池，用弹簧夹固定，有效扩散面积为 2.92  $\text{cm}^2$ ，接收池体积 7 mL，将含不同质量浓度促渗剂的马钱子总碱透皮贴片覆于皮肤角质层表面，使药物与鼠皮充分接触，在透皮接收池中放入磁力搅拌子并注满 20%乙醇生理盐水，并将接收池固定于磁力搅拌器上并置于 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴中，开启恒温磁力搅拌器，转速为 300 r/min。分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 吸取接收液，同时补充等量等温接收液，并排除接收室中的气泡。将取出接收液用 0.45  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过，冷至室温，HPLC 法测定。

## 2.8 结果处理

根据下式求得累积渗透量 ( $Q_n$ )。

$$Q_n = (C_n \times 7 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 7) / 2.92$$

$C_n$  为第  $n$  个取样点测得的药物质量浓度， $C_i$  为第  $i$  个取样点测得的药物质量浓度

以  $Q_n$  对时间  $t$  作图，药物渗透达到稳态后，其中直线部分的斜率为药物的透皮速率常数，即稳态渗透速率常数 ( $J_{SS}$ )，药物的渗透系数 ( $K_p$ ) =  $J_{SS}/C$  ( $C$  为供给池的药物质量浓度)，增渗倍数 (ER) =  $K_p/K_{p0}$  ( $K_p$  为加促渗剂后药物的渗透系数， $K_{p0}$  为药物固有的渗透系数)。

将测定结果代入回归方程，计算不同时间点的  $Q_n$ 。由图 2 可知马钱子碱和土的宁  $Q_n$  的增加都是同向增加，且土的宁的  $J_{SS}$  是马钱子碱的 2 倍，与文献报道<sup>[2]</sup>相符，为方便计算，优选挥发油促渗剂，马钱子总碱  $Q_n$  采用马钱子碱和土的宁  $Q_n$  之和，即  $Q_{\text{总碱}} = Q_{\text{马钱子碱}} + Q_{\text{土的宁}}$  表示。

### 2.9 阳性促渗剂氮酮最佳质量浓度的筛选

由图 2-C 可知, 12 h 的  $Q_{12}$  10%氮酮>阴性对照>7%氮酮>3%氮酮>5%氮酮。10%氮酮对马钱子总碱有一定的促透效果, 其他质量浓度的氮酮对

马钱子总碱无促透效果, 由  $Q_n-t^{1/2}$  曲线图可知 6 h (2.45 h<sup>1/2</sup>) 后  $Q_n$  增加趋于平缓, 因此选择前 6 h 的数据进行  $J_{SS}$  与 ER 的计算, 结果见表 1。综上所述, 选择 10%氮酮为阳性促渗剂。

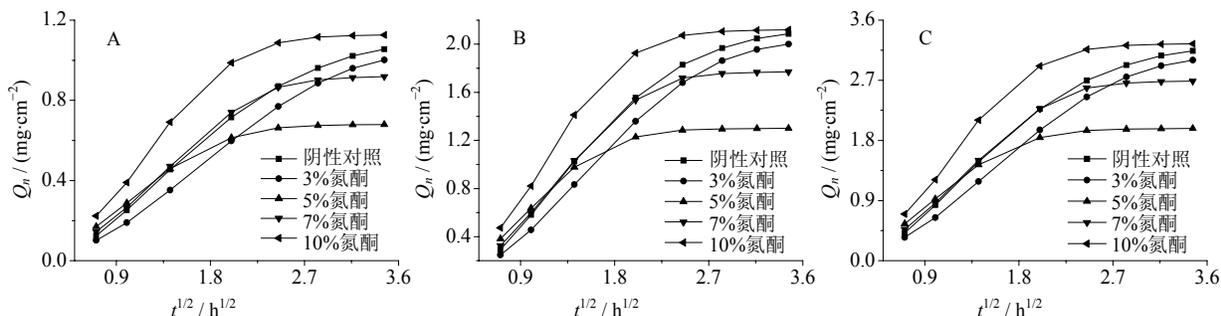


图 2 不同质量浓度氮酮对马钱子碱 (A)、土的宁 (B) 和马钱子总碱 (C) 12 h  $Q_n$  的影响 (n=5)

Fig. 2 Effect of Azone at different concentration on  $Q_n$  of brucine (A), strychnine (B), and TASS (C) in 12 h (n=5)

表 1 不同质量浓度氮酮对马钱子总碱 6 h  $J_{SS}$  及 ER 的影响 (n=5)

Table 1 Effect of Azone at different concentration on  $J_{SS}$  and ER of TASS in 6 h (n=5)

组别	$Q_6 / (\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2})$	$Q_n-t^{1/2}$ 方程	r	$J_{SS} / (\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$	ER
阴性对照	2.698 9 ± 0.976 1	$Q_n = 1.332 t^{1/2} + 0.478$	0.996 5	1.332	—
3%氮酮	2.449 4 ± 0.514 4	$Q_n = 1.232 t^{1/2} - 0.548$	0.998 9	1.232	0.925
5%氮酮	1.947 8 ± 0.413 0*	$Q_n = 0.811 t^{1/2} + 0.112$	0.970 1	0.811*	0.609
7%氮酮	2.583 8 ± 0.364 4	$Q_n = 1.251 t^{1/2} - 0.357$	0.993 0	1.251	0.939
10%氮酮	3.159 8 ± 0.714 6	$Q_n = 1.460 t^{1/2} + 0.184$	0.981 8	1.460	1.096

经 t 检验, 与阴性对照组相比, 有显著性差异: \* $P < 0.05$ , 下同

By t-test, \* $P < 0.05$  vs negative control, same as below

### 2.10 砂仁油质量浓度的筛选

由图 3 可知, 12 h 的  $Q_{12}$  10%砂仁油>3%砂仁油>5%砂仁油>阳性对照>7%砂仁油>阴性对照, 说明砂仁油的各个质量浓度对马钱子总碱都有一定的促透效果, 4 h 后  $Q_n$  增加趋于平缓, 因此选择了  $Q_n-t^{1/2}$  曲线的直线部分前 4 h 的数据进行  $J_{SS}$  与 ER 的计算。综合表 2 可知, 5%砂仁油的  $J_{SS}$  及 ER 均大于 10%砂仁油及阳性对照, 因此, 5%砂仁油促透效果相对最好。

### 2.11 草果油质量浓度的筛选

由图 4 可知, 12 h 的  $Q_{12}$  阳性对照>3%草果油>5%草果油>阴性对照>7%草果油>10%草果油, 说明 3%、5%草果油对马钱子总碱均有一定促透效果, 其他质量浓度对马钱子总碱无促透效果。8 h (2.83 h<sup>1/2</sup>) 后  $Q_n$  增加趋于平缓, 因此选择了  $Q_n-t^{1/2}$  曲线的直线部分前 8 h 的数据进行  $J_{SS}$  与 ER 的计算, 从表 3 数值上看, 3%草果油的促透效果相对最好。

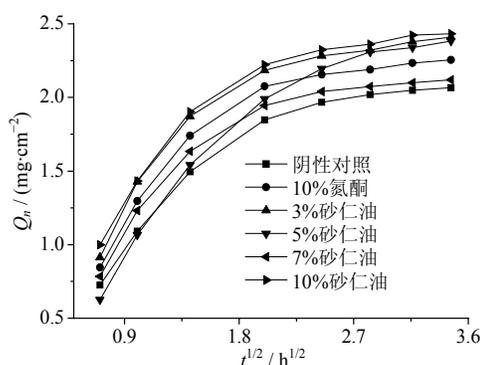


图 3 不同质量浓度砂仁油对马钱子总碱 12 h  $Q_n$  的影响 (n=5)

Fig. 3 Effect of volatile oil in AF at different concentration on  $Q_n$  of TASS in 12 h (n=5)

### 2.12 白豆蔻油质量浓度的筛选

由图 5 可知, 12 h 的  $Q_{12}$  阳性对照>10%白豆蔻油>5%白豆蔻油>3%白豆蔻油>阴性对照>7%白豆蔻油, 说明 7%白豆蔻油对马钱子总碱无促透效果, 其他质量浓度对马钱子总碱有一定的促透效果。

表 2 不同质量浓度砂仁油对马钱子总碱 4 h  $J_{SS}$  及 ER 的影响 ( $n=5$ )

Table 2 Effect of volatile oil in AF at different concentration on  $J_{SS}$  and ER of TASS in 4 h ( $n=5$ )

组别	$Q_4 / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_n\text{-}t^{1/2}$ 方程	$r$	$J_{SS} / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	ER
阴性对照	1.847 7±0.825 0	$Q_n=0.857 t^{1/2}+0.192$	0.986 4	0.857	—
10%氮酮	2.074 6±0.582 8	$Q_n=0.931 t^{1/2}+0.296$	0.976 2	0.931	1.086
3%砂仁油	2.183 1±0.341 1	$Q_n=0.951 t^{1/2}+0.380$	0.966 4	0.951	1.110
5%砂仁油	1.989 3±0.529 1	$Q_n=1.039 t^{1/2}-0.258$	0.988 4	1.039	1.212
7%砂仁油	1.944 7±0.369 4	$Q_n=0.873 t^{1/2}+0.279$	0.973 1	0.873	1.019
10%砂仁油	2.222 2±0.261 7	$Q_n=0.933 t^{1/2}+0.444$	0.975 7	0.933	1.089

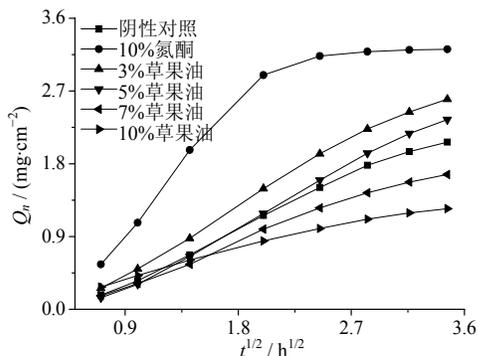


图 4 不同质量浓度草果油对马钱子总碱 12 h  $Q_n$  的影响 ( $n=5$ )

Fig. 4 Effect of volatile oil in TF at different concentration on  $Q_n$  of TASS in 12 h ( $n=5$ )

表 3 不同质量浓度草果油对马钱子总碱 8 h  $J_{SS}$  及 ER 的影响 ( $n=5$ )

Table 3 Effect of volatile oil in TF at different concentration on  $J_{SS}$  and ER of TASS in 8 h ( $n=5$ )

组别	$Q_8 / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_n\text{-}t^{1/2}$ 方程	$r$	$J_{SS} / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	ER
阴性对照	1.780 0±0.287 9	$Q_n=0.773 t^{1/2}+0.478$	0.999 0	0.773	—
10%氮酮	3.185 7±1.160 5*	$Q_n=1.300 t^{1/2}-0.548$	0.963 8	1.300*	1.682
3%草果油	2.230 6±0.661 1	$Q_n=0.951 t^{1/2}+0.478$	0.999 0	0.951	1.230
5%草果油	1.928 2±0.294 8	$Q_n=0.859 t^{1/2}+0.112$	0.998 5	0.859	1.111
7%草果油	1.438 6±0.445 3	$Q_n=0.620 t^{1/2}-0.357$	0.998 0	0.620	0.802
10%草果油	1.112 9±0.245 5	$Q_n=0.396 t^{1/2}+0.184$	0.996 5	0.396	0.512

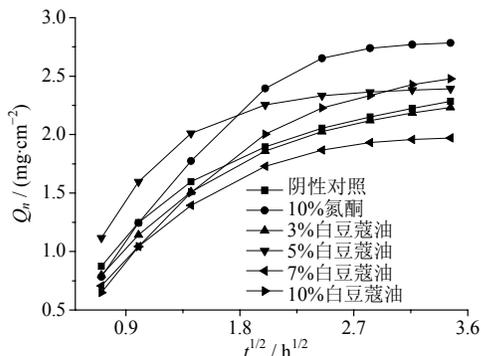


图 5 不同质量浓度白豆蔻油对马钱子总碱 12 h  $Q_n$  的影响 ( $n=5$ )

Fig. 5 Effect of volatile oil in ARF at different concentration on  $Q_n$  of TASS in 12 h ( $n=5$ )

6 h ( $2.45 \text{ h}^{1/2}$ ) 后  $Q_n$  增加趋于平缓, 因此选择了  $Q_n\text{-}t^{1/2}$  曲线的直线部分前 6 h 的数据进行  $J_{SS}$  与 ER 的计算, 从表 4 数值上看, 10%白豆蔻油的促透效果相对最好。

### 3 讨论

本实验参考文献方法<sup>[8]</sup>用 0.01 mol/L 庚烷磺酸钠与 0.02 mol/L 磷酸二氢钾的等体积混合溶液 (用 10%磷酸调节 pH 值 2.8)-乙腈不同比例的溶液为流动相进行分离, 当配比为 72:28 时分离效果较佳, 马钱子碱及土的宁色谱峰与其他峰可达到基线分离, 且保留时间在 6 min 左右, 挥发油及氮酮对马钱子碱与土的宁的定量测定无干扰, 并确定为最后

的流动相。

本实验参考文献方法<sup>[7]</sup>, 马钱子碱在 PBS 中的溶解度 ( $1.988 \pm 0.032$ ) mg/mL 远远大于土的宁的 ( $0.292 \pm 0.003$ ) mg/mL, 土的宁的溶解度随乙醇体积分数增加而增加, 为了增加土的宁的溶解度以达到漏槽状态, 实验在生理氯化钠溶液中加入 20%乙醇, 因此本实验接收液选择含 20%乙醇的生理氯化钠溶液。

最佳氮酮质量浓度筛选中, 结合本课题组前期土的宁溶液体外经皮渗透研究<sup>[4]</sup>, 1%、3%、5%、7%氮酮促透效果与 10%氮酮促透效果不同, 促透效果 1%氮酮小于 10%氮酮, 本实验中促透效果 10%

表4 不同质量浓度白豆蔻油对马钱子总碱6h  $J_{SS}$  及 ER 的影响 ( $n=5$ )Table 4 Effect of volatile oil in ARF at different concentration on  $J_{SS}$  and ER of TASS in 6 h ( $n=5$ )

组别	$Q_6 / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q_n-t^{1/2}$ 方程	$r$	$J_{SS} / (\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	ER
阴性对照	2.054 6±0.780 1	$Q_n=0.656 t^{1/2}+0.539$	0.974 2	0.656	—
10%氮酮	2.652 5±1.062 4*	$Q_n=1.077 t^{1/2}+0.138$	0.984 9	1.077*	1.642
3%白豆蔻油	2.024 7±0.278 9	$Q_n=0.694 t^{1/2}+0.414$	0.981 3	0.694	1.058
5%白豆蔻油	2.333 1±0.330 0	$Q_n=0.665 t^{1/2}+0.854$	0.937 6	0.665	1.014
7%白豆蔻油	1.867 0±0.439 7	$Q_n=0.658 t^{1/2}+0.350$	0.978 3	0.658	1.003
10%白豆蔻油	2.227 6±0.886 1	$Q_n=0.907 t^{1/2}+0.111$	0.987 9	0.907	1.383

氮酮>7%氮酮>3%氮酮>5%氮酮。

在有关经皮给药的制剂研究中,如何确保足够量的药物透过皮肤进入人体内以达到有效的血药浓度是其中的关键。促进药物透皮吸收的方法很多,选择理想的透皮促渗剂较为常见。氮酮是公认的高效无毒的透皮吸收促进剂,本实验以氮酮为阳性对照,旨在优选出更好的透皮吸收促渗剂。挥发油为天然促渗剂,其本身具有起效快、效果好、副作用小、无污染的特点在透皮给药制剂研究中的应用日益引起人们的重视<sup>[9-10]</sup>。而且选择恰当的挥发油与主药配伍,可起到药辅合一的作用。

本实验在计算  $J_{SS}$  时,因  $Q_n-t^{1/2}$  方程的相关性比  $Q_n-t$  方程好,采用了  $Q_n-t^{1/2}$  方程。

本实验马钱子总碱透皮贴片使用的基质是丙烯酸树脂,制成的贴片属于骨架胶黏型,与涂膜剂<sup>[11]</sup>相比,其载药量较大,药物持续稳定释放,而且制备方便。促渗剂的加入改善了马钱子总碱透皮贴片的经皮渗透性,优选出的10%氮酮、5%砂仁油、3%草果油、10%白豆蔻油的作用较为显著。优选出的处方将进行贴片性能、体内药动学考察,探索马钱子总碱经皮给药的可行性。

#### 参考文献

[1] 李静雅,苗凤茹,朱丹,等.马钱子总碱囊泡凝胶经

皮给药后在大鼠组织中的分布研究[J].中草药,2012,43(2):327-331.

[2] 焦杨.马钱子的研究进展[J].医学理论与实践,2009,22(8):918-919.

[3] 黎丽,闫小平,郑蕊,等.新型伤湿止痛贴膏剂体外释药规律研究[J].中草药,2011,42(12):2430-2433.

[4] 李扬,王阳,刘科攀.中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展[J].药物评价研究,2011,34(6):474-477.

[5] 蒋艳芳.砂仁、藿香和苍术挥发油的体外促透皮作用研究[D].昆明:云南中医学院,2009.

[6] 沈留英.草豆蔻、草果和白豆蔻挥发油体内外促透皮作用研究[D].昆明:云南中医学院,2009.

[7] 胡巍,陈军,蔡宝昌.马钱子碱与土的宁体外经皮渗透性质考察[J].中国新药杂志,2008,17(12):1053-1056.

[8] 朱姗姗,刘峰群,杜凤霞,等.高效液相色谱法测定骨筋速康片中土的宁和马钱子碱的含量[J].中国药物应用与检测,2009,6(5):277-279.

[9] 王佩琪,宋宇,刘晓娟.挥发油类透皮吸收促进剂的研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(7):1292-1294.

[10] 李艳杰,白一岑,马云淑.草澄茄、干姜、辛夷挥发油对雪上一枝蒿总碱体外经皮渗透的影响[J].中国新药杂志,2008,17(4):310-313.

[11] 郭立玮,王天山,潘扬,等.马钱子总碱涂膜剂透皮吸收研究[J].江苏药学与临床研究,1999,7(3):6-8.