

• 制剂工艺 •

# 癣湿涂膜剂的制备工艺研究及评价

姜 昊, 谢京宇, 龙海东, 汪 祺, 孙万晶, 张玉杰\*  
(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 研究癣湿涂膜剂的制备工艺并对其透皮吸收性能进行初步评价。方法: 以蛇床子素和总生物碱的含量为指标, 采用正交实验筛选提取工艺; 从成膜性能、稳定性、溶解性等方面优选涂膜剂的成膜材料; 用直立式扩散池进行离体小鼠皮体外释放试验, HPLC 法测定蛇床子素 4 h 的累积释放量。结果: 优选的最佳提取工艺为: 药材粉碎后, 以 6 倍量 70% 的乙醇为溶剂渗漉; 涂膜剂的成型以 7% 的 PVA-1788 最佳; 涂膜剂 4 h 的透皮率明显高于原始液体制剂。结论: 改进后的药材提取工艺具有更高的提取率, 涂膜剂制备工艺简单可行, 透皮吸收有效, 可作为代替原剂型的新方法。

[关键词] 癣湿涂膜剂; 制备工艺; 透皮吸收

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)11-0013-04

## Preparation and Evaluation of Xuanshi Liniment

JIANG Hao, XIE Jing-yu, LONG Hai-dong, WANG Qi, SUN Wan-jing, ZHANG Yu-jie  
(School of Chinese material medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare the Xuanshi Liniment and evaluate its quality of transdermal absorption. **Methods:** Optimized extracting method of Xuanshi Liniment was determined by using the orthogonal experiment. Best film material was selected based on capability, stability and solubility. *In vitro* permeation behavior was studied in vertical diffusion cell. Samples were assayed by the HPLC method. **Results:** The 4 h cumulative permeated rate of osthole from Xuanshi Liniment through mouse skin was much higher than that from original lotion. **Conclusion:** The Xuanshi Liniment is more effective in transdermal absorption with high extraction, simple and feasible preparation, and may be supersession of the original lotion.

[Key words] Xuanshi Liniment; preparation; transdermal absorption

癣湿涂膜剂为中国药典收录的癣湿药水的剂型改进品种, 由土荆皮、蛇床子、斑蝥等 12 味中药配伍组成, 具有祛风除湿、杀虫止痒的功效, 用于风湿虫毒所致的鹅掌风、脚湿气<sup>[1]</sup>, 临床疗效确定。原方制剂为乙醇: 冰醋酸 (3: 1) 渗漉而得的浸剂, 使用不甚方便, 刺激性强, 且易污染衣物, 容易流失, 作用时间短。涂膜剂具有制备工艺简单, 不用裱背材料, 不需特殊的机械设备, 且使用方便的优点, 可多次给药,

利于吸收, 延长药效并且易于洗涤。作者在原有工艺的基础上对药材的提取工艺和涂膜剂成型工艺进行优选, 并对其透皮吸收效果进行初步评价。

### 1 材料

**1.1 药品及试剂** 土荆皮、蛇床子、斑蝥等 12 味药为市售。聚乙烯醇 1788 (PVA-1788)、聚乙烯醇缩丁醛 (PVB) 购于北京化学试剂公司。蛇床子素标准品购于中国药品生物制品检定所。甲醇为色谱纯, 其它试剂均为分析纯。

**1.2 实验动物** 昆明种小鼠, 清洁级, 体重 (18~22) g, ♀ ♂各半, 由北京维通利华实验动物中心提供。

[收稿日期] 2007-03-26

[通讯作者] \* 张玉杰, Tel: (010) 84738618; Fax: (010) 84738611; E-mail: zhyj227@126.com

**1.3 主要仪器** Agilent 1100 型高效液相色谱仪, 四元梯度洗脱系统, DAD 型紫外检测器, Agilent 色谱工作站。7725i 手动进样器(美国); DSHZ-300 型多用途水浴恒温振荡器(江苏太仓市实验设备厂); ER-182A 精密电子天平(日本 AND 公司); CU420 型电热恒温水箱(上海一恒科学仪器有限公司); pH5-3C 型酸度计(上海伟业仪器厂); TK-128B 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); 直立式扩散池(北京大学医学部玻璃细工室); RE-52C 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); SHZ-3(Ⅲ) 型循环水多用真空泵(河南予华仪器有限公司)。

## 2 方法和结果

### 2.1 蛇床子素含量测定

**2.1.1 色谱条件** 色谱柱: YWG C<sub>18</sub>(4.6 mm × 250 mm, 10 μm); 流动相: 甲醇-水(75: 25), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 322 nm; 柱温: 28 °C; 理论塔板数按蛇床子素峰计算应不低于 3 000。

**2.1.2 对照品溶液的制备** 精密称取蛇床子素对照品适量, 加甲醇制成每 1 mL 含 0.1 mg 的对照品溶液。

**2.1.3 供试品溶液的制备** 取渗漉液 2 mL, 蒸干, 残渣加乙醚 20 mL 使溶解, 用碳酸氢钠饱和溶液振摇提取 3 次, 每次 10 mL, 取乙醚液, 挥干, 残渣用甲醇溶解并定容至 5 mL, 摇匀, 即得。

**2.1.4 标准曲线的绘制** 精密吸取蛇床子素对照品溶液(0.1 mg·mL<sup>-1</sup>) 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 μL, 进样, 依前述色谱条件进样分析, 以峰面积和进样量进行线性回归, 得回归方程:  $Y = 335.94X - 60.74$ ,  $r^2 = 0.9999$ 。蛇床子素进样量在(0.2~ 1.2) μg 范围内线性关系良好。

**2.1.5 蛇床子素含量测定** 取各供试品溶液, 进样 10 μL, 每个样品平行测定 2 次, 求平均值, 用外标法计算蛇床子素含量。

**2.2 总生物碱的含量测定** 取渗漉液 50 mL 减压浓缩至稠膏, 用 4% HCl 溶液 30 mL 溶解, 用氨水调 pH 值至 10~ 11, 用乙酸乙酯萃取 3 次(30, 25, 25 mL), 合并乙酸乙酯液, 置已干燥至恒重的蒸发皿中, 在水浴上蒸干后, 于 105 °C 干燥 3 h, 移置干燥器中, 冷却 30 min, 迅速精密称定重量。

**2.3 正交试验** 取药典处方 1/10 量药材, 即土荆皮 25 g, 蛇床子 12.5 g, 大风子仁 12.5 g, 百部 12.5 g,

防风 5 g, 当归 10 g, 凤仙透骨草 12.5 g, 侧柏叶 10 g, 吴茱萸 5 g, 花椒 12.5 g, 蝉蜕 7.5 g, 斑蝥 0.3 g。按药典项下方法进行粉碎, 对乙醇浓度、加醋酸量、溶剂用量等提取条件进行优选。选用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验表, 因素及水平见表 1。各因素和水平的组合方式及每组试验的结果见表 2。方差分析结果见表 3~ 4。

表 1 渗漉工艺因素水平表 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)

水平	A 乙醇浓度(%)	B 加冰醋酸量(%)	C 溶剂用量	D 空白
1	60	0	4 倍	
2	70	10	6 倍	
3	80	20	8 倍	

**2.4 实验数据统计与方差分析** 以蛇床子素的含量作为提取工艺考察指标, 试验结果显示各因素作用的主次为 A > C > B, 以 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub> 为佳。方差分析结果表明: B 因素的影响无显著性意义, 可以合并入误差项; A, C 因素影响具有极显著意义( $P < 0.01$ ), 但 C<sub>2</sub> 和 C<sub>3</sub> 间差异不明显。

以总生物碱的含量作为考察指标, 结果显示各因素作用的主次为 A > C > B, 以 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub> 为佳。由于 B 项 SS 值小于误差项, 考虑将其合并, 方差分析显示 A 因素影响具有显著意义( $P < 0.05$ ), C 因素影响无显著性意义。

结果和分析显示, 乙醇浓度对蛇床子素提取率有极显著影响、对总生物碱提取率有显著影响。而加不加冰醋酸对蛇床子素、总生物碱的提取含量均无显著影响。考虑到降低生产成本以及加酸后提取液杂质较多, 选择不加冰醋酸提取。溶剂用量对蛇床子素提取率具有极显著影响, 但 6 倍量与 8 倍量之间差异并不显著, 从实际生产考虑, 只选择 6 倍量即可。

综上所述, 确定 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub> 为最佳的提取工艺, 即取 1/10 处方量的各药材, 将斑蝥粉碎成细粉, 其余土荆皮等 11 味药粉碎成粗粉, 与斑蝥粉末混匀。加入 70% 的乙醇 300 mL 浸泡 48 h 后, 再加至 6 倍量以(3~ 4)mL·min<sup>-1</sup> 的速度进行渗漉; 收集 85% 的初漉液另器保存, 续漉液经低温浓缩后与初漉液合并得 600 mL 药液。

按上述优选出的最佳提取工艺进行的验证试验, 结果表明, 该优选工艺可靠且稳定。

表 2 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验安排和结果分析表

试验号	因素				评价指标	
	A 乙醇浓度	B 加醋酸量	C 溶剂用量	D 空白	蛇床子素得率 (mg·g <sup>-1</sup> 生药)	总生物碱得率 (mg·g <sup>-1</sup> 生药)
1	1	1	1	1	3.94	1.676
2	1	2	2	2	5.03	2.557
3	1	3	3	3	5.12	2.624
4	2	1	2	3	11.64	3.256
5	2	2	3	1	11.86	3.141
6	2	3	1	2	10.23	2.902
7	3	1	3	2	7.65	2.404
8	3	2	1	3	6.08	2.078
9	3	3	2	1	7.73	2.327
蛇床子素得率	K <sub>1</sub>	14.09	23.23	20.25	23.53	
	K <sub>2</sub>	33.73	22.97	24.40	22.91	
	K <sub>3</sub>	21.46	23.08	24.63	22.84	
	R	19.64	0.26	4.38	0.69	
总生物碱得率	K <sub>1</sub>	6.857	7.336	6.656	7.144	
	K <sub>2</sub>	9.299	7.776	8.14	7.863	
	K <sub>3</sub>	6.809	7.853	8.169	7.958	
	R	2.442	0.517	1.513	0.814	

表 3 蛇床子素提取率方差分析表

方差来源	SS	f	S	F	P
A	65.622	2	32.811	1 220.75	< 0.01
C	4.051	2	2.026	75.36	< 0.01
Error	0.108	4	0.027		

$F_{0.05}(2, 4) = 6.94; F_{0.01}(2, 4) = 18.00$

表 4 总生物碱提取率方差分析表

方差来源	SS	f	S	F	P
A	1.351 8	2	0.675 9	14.70	< 0.05
C	0.499 1	2	0.249 6	5.43	> 0.05
Error	0.183 9	4	0.046 0		

$F_{0.05}(2, 4) = 6.94; F_{0.01}(2, 4) = 18.00$

## 2.5 制剂成型工艺的研究

**2.5.1 成膜材料的筛选** 在不加药液的情况下,用不同浓度乙醇做溶剂对聚乙烯醇(PVA-1788)类、聚乙烯醇缩丁醛(PVB)进行了筛选。具体操作如下:

分别称取 PVA-1788 5, 7, 9 g, 置 150 mL 三角瓶中,加 85% 乙醇适量浸泡过夜,烘干后,分别加水 30, 28, 26 mL 在水浴上加热溶解,再加入 3 mL 甘油,摇匀,然后边搅拌边加入 60 mL 无水乙醇;另称取 5 g PVA-1788 3 份,按上述方法处理后,加无水乙醇使

醇含量分别为 50%, 60%, 70%。

分别称取 PVB 3, 5, 6 g, 置 150 mL 三角瓶中,加入 80% 的乙醇 95 mL, 放置使其膨胀溶解,再加入 5 mL 甘油,摇匀;另称取 PVB 5 g, 3 份,置三角瓶中,分别加入 60%, 70%, 80% 的乙醇 95 mL, 放置使其膨胀溶解,再加入 5 mL 甘油。

对上述空白涂膜剂进行成膜性能(成膜时间、柔韧性)、稳定性、溶解性等实验比较。结果见表 5。认为 7% PVA-1788 制成的空白涂膜剂其成膜性能和稳定性最优;PVA-1788 能溶于 60% 以下的醇溶液中,PVB 只能溶于 80% 以上的醇溶液中,而渗漉液中的醇含量在 70%,故本涂膜剂不宜用 PVB 来制备。

表 5 不同浓度成膜材料的性能比较结果

膜材	浓度 (%)	在乙醇中溶解性	稳定性	黏稠度	成膜时间 (min)	柔韧性
PVA-1788	5	60% 以下	良好	尚可	5.0	良好
PVA-1788	7	60% 以下	良好	适中	4.0	良好
PVA-1788	9	60% 以下	有结团	较稠	—	—
PVB	3	80% 以上	良好	良好	2.5	差
PVB	5	80% 以上	良好	良好	3.0	差
PVB	6	80% 以上	有结团	稠	—	—

**2.5.2 涂膜剂的制备** 综合以上研究结果,确定了本涂膜剂的制备方法如下:取 60 g PVA-1788 加入 85% 乙醇适量浸泡过夜,烘干后,加水适量在水浴上加热溶解,再加入 30 mL 甘油,摇匀。然后边搅拌边加入药液 600 mL,并用乙醇调整体积至 860 mL,使含醇量达 70% 即得。本品为红棕色黏稠液体,pH 值为 6.0。

### 3 透皮吸收评价

对乙醇:冰醋酸(3:1)渗漉液、70%乙醇渗漉液、涂膜剂分别平行做 5 组透皮试验,方法如下:取体重 25 g 左右的健康小鼠,雌雄兼用。断颈处死后脱去腹部的毛,分离腹部皮肤,剔除脂肪及皮下组织,制成直径约 3 cm 大小的鼠皮,用生理盐水冲洗干净。取鼠皮置于扩散池口,角质层面向上,真皮层面向下,接收室中加满生理盐水,样品室中加入测定样品,置透皮扩散试验仪中,水浴恒温 37℃,转速 60 r·min<sup>-1</sup>,在透皮 4 h 后定时全部取出接收介质,供测定蛇床子素含量。取接收介质滤过,弃去初滤液,取 100 μL 注入液相色谱仪,按上述色谱条件平行测定 2 次,求平均值,用外标法计算蛇床子素的含量。结果见表 6。

表 6 离体透皮试验结果

样品	样品相当于生药量(g)	蛇床子素 4 h 累积透过总量(均值 g)	透皮率(均值%)
癣湿药水	0.115 2	0.002 8	2.46 ± 0.52
70% 乙醇渗漉液	0.123 8	0.006 8	5.55 ± 0.57
癣湿涂膜剂	0.072 8	0.006 8	12.90 ± 0.61 <sup>1,2)</sup>

注:与癣湿药水相比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与 70% 乙醇渗漉液相比较

<sup>2)</sup>  $P < 0.05$

结果表明,涂膜剂的透皮率明显高于癣湿药水( $P < 0.01$ ),高于 70% 乙醇渗漉液( $P < 0.05$ ),癣湿涂膜剂较原剂型有更好的体外渗透性能。

### 4 讨论

本方君药为土荆皮、蛇床子,优选工艺应对两者的有效成分进行含量测定。但有关土荆皮的文献报道较少,且没有土荆皮乙酸对照品。蛇床子具有较强的抗真菌作用<sup>[2]</sup>,故选蛇床子主要有效成分蛇床

子素为检测指标。《中国药典》2005 版一部蛇床子项下的含量测定,检测蛇床子药材中的蛇床子素,流动相为乙腈:水(65:35)。但文献报道大多用甲醇和水作为流动相。经试验,将其定为甲醇:水(75:25)。

乙醇:冰乙酸(3:1)渗漉液和 70% 乙醇渗漉液,两者颜色、pH 不一样,其成分可能有一定的差异;70% 乙醇提取液,颜色偏红,长期放置稳定,无沉淀产生;而乙醇:冰乙酸(3:1)提取液颜色偏黄绿,不稳定,放置有沉淀产生。透皮试验显示乙醇:冰乙酸(3:1)渗漉液蛇床子素透皮效率不如 70% 乙醇渗漉液,可能由于后者对蛇床子素的提取率更高,故本身含量更高;也可能是药液品质、成分差异等原因影响了透皮速率,其药效优劣还需要临床验证。

透皮试验中,以日常用药为参考,只测定 4 h 的累积释放量;而时间过长药液和涂膜剂也会自然变干,失去透皮性能。由于累积释放量只是一个粗略评价,尚未反映其具体释放特性,对此将在以后进行更细致观察。

在膜的制备过程中,曾尝试以乙醇:冰乙酸(3:1)的渗漉液制备涂膜剂,但当加入 PVA 溶液后有沉淀产生,其原因是 PVA 溶液为中性,而渗漉液 pH 值为 3.5 左右,当两者混合后,pH 值变化,有部分溶于酸的物质析出。如果先调 PVA 溶液的 pH 值使呈酸性,然后将药液加入,则成膜速度变慢。在涂膜剂的制备过程中是否加一定量的酸有待进一步研究。

据文献报道,PVA 的前处理有 3 种方法:用 85% 的乙醇适量浸泡过夜后,烘干,再加纯化水膨胀;在水浴上加热溶解;用纯化水浸泡膨胀后,水浴上加热使其溶解;直接加入所需溶液中,膨胀溶解。经实验发现,用第一种方法处理的 PVA 制得的涂膜剂溶解性、稳定性最好。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社,2005. 663.
- [2] 王昊,杨宏伟,杨风琴. 丹参、苦参、蛇床子等十种中草药对致病性浅部真菌的抑菌实验研究[J]. 宁夏医学杂志,1997,19(4):193.