

# 复方蛇床子喷雾剂的体外透皮吸收试验

马平勃

(第一军医大学南方医院药学部, 广东 广州 510515)

**摘要:** 目的: 制备复方蛇床子喷雾剂, 考察水溶性氮酮的复方蛇床子喷雾剂中对蛇床子素促透情况并找出最佳促透浓度。方法: 利用自制改良 Franz 扩散池, 小鼠皮作透皮试验, 水溶性氮酮浓度分别为 0, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0% 时蛇床子素的体外透皮情况。结果: 水溶性氮酮能增加蛇床子素的透皮吸收, 水溶性氮酮最佳促透浓度为 1.5%。结论: 水溶性氮酮在复方蛇床子喷雾剂中对蛇床子素最佳促透浓度为 1.5%。

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)03-0033-02

蛇床子系伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 的成熟果实, 具有温肾壮阳、祛风燥湿、杀虫止痒作用。临床外用于抑菌、抗病毒和皮肤科等疾病, 其中活性最强的单体为蛇床子素, 是治疗白癣菌的有效成分<sup>[1-3]</sup>。因而我们将其制成了复方蛇床子喷雾剂, 研究了 5 个水溶性氮酮在复方蛇床子喷雾剂中对蛇床子素促透情况并找出最佳促透浓度。

## 1 材料与方法

**1.1 仪器与试剂** WatersHPLC 仪(美国); CS561 型超级恒温器(重庆试验设备厂); 自制改良 Franz 扩散池<sup>[4]</sup>; 蛇床子素(中国药品生物制品检定所); 水溶性氮酮(北京第二制药厂); 其余辅料均为药用; 试剂为 AR, 小鼠(SPF 级; 第一军医大学实验动物中心提供)。

**1.2 离体鼠皮的制备** 取小鼠称重后, 处死, 将背部毛剪去, 取背部皮肤, 去除皮下脂肪及真皮层, 生理盐水洗净, 用 10% 甘油水溶液处理, 冷藏备用。

### 1.3 含量测定方法

**1.3.1 色谱条件** 色谱柱: CN 柱(L<sub>10</sub>5 $\mu$ m, 150mm  $\times$  4.6mm); 流动相: 甲醇-水-四氢呋喃(70:40:5) 紫外检测波长 317nm; 柱温: 35  $^{\circ}$ C; 灵敏度: 0.04AUFS。

**1.3.2 标准曲线的绘制**<sup>[5]</sup> 精密称取蛇床子素对照品 15.08mg, 置于 50ml 量瓶中, 加入无水乙醇超声溶解并定容至刻度, 摇匀, 作为贮备液。分别精密称取此贮备液, 用无水乙醇稀释配制成浓度分别为 0.153, 0.309, 0.463, 0.619, 0.772, 0.930 $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup> 的系列对照液。依次精密吸取对照品溶液 20 $\mu$ l 进样, 以

峰面积积分值对进样量进行回归, 得回归方程:  $\hat{y} = -0.002009 + 0.5997C$   $R^2 = 0.9998$  ( $n = 5$ )。结果表明, 进样量在 0.153~0.930 $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup> 内线性关系良好。

**1.3.3 回收率试验** 配制高、中、低(0.885 $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>, 0.550 $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>, 0.280 $\mu$ g  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>) 3 种浓度的蛇床子素标准液, 加入处方比例量的其它组分, 按“标准曲线”项下操作测定, 各重复 5 次, 测得回收率平均值为 100.48%, RSD 为 1.04%。

**1.3.4 离体透皮试验** 按照复方蛇床子喷雾剂配制含水溶性氮酮浓度为 0, 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0% 的复方蛇床子喷雾剂。冰箱中取出鼠皮, 恢复至室温, 用 30% 乙醇冲洗皮肤, 待干, 将皮肤固定在给药室和接受室之间, 使角质层面与喷雾剂接触。扩散池有效面积为 0.215cm<sup>2</sup> 扩散池容积为 25ml。于接受室中加入 25ml 无水乙醇, 水浴温度 37  $\pm$  0.5  $^{\circ}$ C, 恒速 200r  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12h 定时取样 5ml (立即补回 5ml 介质), 微孔滤膜过滤, 续滤液用 HPLC 法测定蛇床子药物浓度, 各水溶性氮酮浓度分别为同鼠相近部位皮肤以空白液(不含蛇床子素) 随行透皮实验, 每个水溶性氮酮浓度复方蛇床子喷雾剂均取同一时间点接受液的 5 个浓度的均值为该时间点接受液浓度值, 用 6 个时间点的浓度值计算累积释放量(Q), 并按(累积释放量 Q/药液总药量)  $\times$  100% 计算出释放药物的累计百分率 M。

**1.3.5 统计学方法** 数据的录入和分析处理在 SPSS10.0 统计软件上完成。不同浓度时间点的透皮药量比较采用重复测量的方差分析, 用 LSD 法作多重比较。

## 2 结果

本实验对含药量相同,但含水溶性氮酮浓度不同的 5 种喷雾剂进行了 3 次离体鼠皮透皮吸收实验,经重复测量的分析,表明在 5 种浓度中,以 1.50% 组透皮药量显著高于其它四个浓度组 ( $P < 0.05$ ),在时间方面以 12h 组最高 ( $P < 0.05$ )。

表 2 各种水溶性氮酮浓度下复方蛇床子喷雾剂的累积释放药量( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

水溶性氮酮 浓度/ $\text{gml}^{-1}$	不同时间/h 药液累积释放药量/%						$M_t$ 方程	$R^2$
	2	4	6	8	10	12		
0	7.1 ± 1.5	13.2 ± 2.0	21.5 ± 2.5	27.6 ± 3.3	33.6 ± 2.8	37.8 ± 4.9	$M = 3.1543t + 1.3867$	0.9916
0.5	10.3 ± 2.8	21.8 ± 4.3	30.9 ± 3.5	42.5 ± 3.6	48.7 ± 1.9	51.7 ± 5.1	$M = 4.2757t + 4.3866$	0.9686
1.0	12.2 ± 3.4	25.1 ± 2.6	36.8 ± 5.0	47.5 ± 2.4	51.2 ± 5.3	55.9 ± 3.6	$M = 4.5357t + 6.0333$	0.9442
1.5	17.6 ± 2.1	32.9 ± 4.3	48.9 ± 4.1	58.1 ± 2.7	67.9 ± 4.0	71.9 ± 3.8	$M = 5.5100t + 10.9800$	0.9625
2.0	15.2 ± 1.9	29.3 ± 5.6	41.8 ± 3.5	52.6 ± 2.3	60.8 ± 2.9	66.5 ± 2.9	$M = 5.1686t + 8.1867$	0.9779

### 3 干扰试验<sup>[4]</sup>

配制含 1.50% 水溶性氮酮而不含蛇床子复方蛇床子喷雾剂 (I) 和既不含水溶性氮酮又不含蛇床子复方蛇床子喷雾剂 (II) 做透皮试验 (方法相同)。发现在蛇床子峰位有吸收峰,但峰很小而且 12h 内变化不大 (见图 1),水溶性氮酮对其它成分亦有促进作用。提示复方蛇床子处方中某些成分在用 HPLC 法检测蛇床子时有干扰,干扰值 12h 内变化不大,可以认为实际测得的接受液浓度的变化可以代表蛇床子浓度变化。

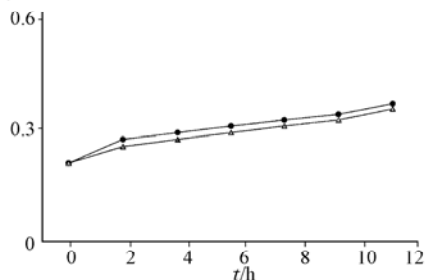


图 1 干扰试验吸收峰峰高对时间 t 的曲线  
● 空白 I    ▲ 空白 II

### 4 讨论

本实验表明,水溶性氮酮能显著促进复方蛇床子喷雾剂中蛇床子素的体外透皮吸收速率,并以浓度为 1.50% 时效果最好。由于水溶性氮酮对方中其它某些成分也有促透作用,所以本实验只能确定干扰成分使整个曲线上移,而不能具体确定上移量,因

以累积百分率 (M) 对时间 (t) 进行线性回归分析,结果见表 2。由表 2 看出,促进剂水溶性氮酮能够增加蛇床子素的透皮吸收速率,其作用在 1.50% 水溶性氮酮浓度下复方蛇床子喷雾剂蛇床子素渗透速率最快,为最佳促透浓度。

此,为了排除干扰除每个水溶性氮酮浓度透皮吸收均应另设空白对照外,检测方法尚待进一步改进。

蛇床子中香豆素成分多为光敏化合物,特别是蛇床子素分子结构 8 位有较大的不饱和侧链,易氧化破坏,因此在具体损伤中应注意避光,且应尽快处理样品。水溶性氮酮作为一种高效透皮吸收促进剂,可促进多种药物透皮吸收。本实验得出的渗透速率是诸多成份共用的结果,水溶性氮酮是诸多成份中浓度变化最大的药物,其余成份浓度没有变化,故推测其渗透速率变化主要是由于水溶性氮酮的浓度变化引起的。

### 参考文献:

- [1] 张新勇, 向仁德. 蛇床子化学成分的研究 [J]. 中草药, 1997, 28(10): 588.
- [2] 向仁德, 韩英. 中药蛇床子的研究概况 [J]. 天然产物研究与开发, 1993, 5(4): 57.
- [3] 蔡金娜, 张亮, 王峥涛, 等. 蛇床子果实中香豆素类成分的变异及其规律 [J]. 药学学报, 1999, 34(10): 767.
- [4] Chien Y E. Transdermal Controlled System Medications Piscataway [J]. Marcel Dekker, 1987, 132.
- [5] 张志荣, 胡海燕. HPLC 测定复方蛇床子胶囊中的蛇床子素 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(12): 745.
- [6] 朱伟文, 刘一波, 陈月添, 等. 月桂氮酮在复方去炎酮中对盐酸苯海拉明透过离体鼠皮的促进作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11): 647-649.