

• 工业药 学 •

氮酮对甲硝唑透皮吸收的助渗作用研究

湛江医学院药理教研室(广东湛江, 524023) 吴 铁* 王宗锐 彭剑飞 崔 燎

提要 本研究表明, 2%甲硝唑水溶液可透过离体裸鼠皮肤, 2%氮酮水溶液和50%丙二醇溶液均可促进甲硝唑的透皮吸收。

关键词 甲硝唑; 透皮吸收; 氮酮; 丙二醇。

甲硝唑自1962年发现其具有广谱的抗厌氧菌作用以来, 已广泛应用于临床。我国近年来甲硝唑的外用制剂逐渐增加, 已出现了以甲硝唑为主药治疗酒渣鼻、痤疮等外用剂型, 及制成烧伤药膜和化妆品方面的应用^[1,2]。为了了解甲硝唑透皮吸收作用并寻找高效、价廉的促进甲硝唑透皮吸收的外用助渗剂, 我们研究了氮酮及丙二醇对甲硝唑的助渗作用。

材料与方法

一、用裸鼠皮肤制备药物透皮吸收测定装置

裸鼠皮肤取自本院裸鼠室提供的3月龄左右的裸鼠若干个, 处死后剥离皮肤, 除去皮下脂肪及结缔组织, 冰冻备用。

透皮吸收实验装置参照本室报道的方法^[3]。用裸鼠皮肤制作成若干个透皮吸收实验模型, 用30 ml玻璃烧杯作接受池, 内盛20 ml生理盐水作接受液。于样品池内加入待测药液0.5 ml, 在37℃温箱中温育, 分别于温育后2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、36 h、48 h各取样1 ml, 进行药物含量测定。

二、实验药物的分组及测定

实验用甲硝唑为武汉制药厂产品, 批号881105, 各实验组的药物分组及配制如下:

A组: 2%甲硝唑水溶液, 用吐温80与甲硝唑混合研磨后, 加蒸馏水配成2%浓度, 其中含2%吐温80。

B组: 氮酮与等量吐温80混合研磨后, 加甲硝唑再磨, 然后用蒸馏水配成含2%甲硝唑溶液, 氮酮与吐温80的浓度也分别为2%。

C组: 用50%丙二醇10 ml, 加进甲硝唑0.2 mg, 加热溶解后配成含2%甲硝唑溶液。

空白对照组: 分别采用2%吐温水溶液, 2%吐温氮酮水溶液和50%丙二醇溶液。

甲硝唑的定量按85版中国药典的方法测定。取样品池样品1 ml, 加进0.1 mol/L盐酸9 ml, 摇匀, 用滤纸过滤, 弃去初滤液, 在752紫外分光光度计277处测定其光密度A, 把所得数据与空白对照组的数据相减, 取其差值按甲硝唑的吸收系数 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 为377计算, 求出接受池液体中的药物浓度, 并按下式求出每单位面积皮肤药物透过的累积量Q:

$$Q = \frac{CtV}{A}$$

式中Ct为接受池中药物透过的浓度, V为接受池的容积, A为皮肤扩散面积, Q值的单位为mg/cm²。统计各组的均数与标准

* 吴 铁 1982年医学本科毕业, 现任广东湛江医学院药理学讲师。

差,把各实验组与对照组进行 t 检验。

讨 论

结 果

甲硝唑透皮吸收的实验结果见图 1:

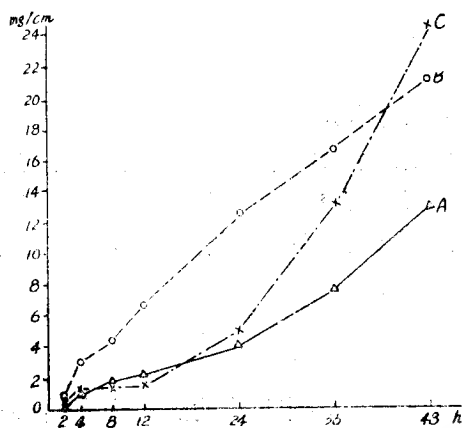


Fig 1 Cumulative amount of Metronidazole penetrated through nude mice skin after different periods.

(n=5)

A, 2% Metronidazole B, 2% Azone and 2% Metronidazole C, 50% propanediol and 2% Metronidazole

Tab 1 Cumulative amount of penetration Metronidazole through nude mice skin. (n=5)

Group	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h
A	0.22±0.67	1.22±1.17	1.93±1.17	2.16±1.46	4.16±1.42	7.87±2.04	13.0±2.73
B	0.80**±0.50	3.09**±0.90	4.47**±0.90	7.00**±1.52	12.75**±4.42	16.90**±4.18	21.30**±2.52
C	0.42±0.83	1.29±1.19	1.75±1.33	1.78±1.50	5.22±3.85	13.36**±7.60	24.74**±9.79

** P<0.05

水溶液,并观察到这种水溶液可使甲硝唑48 h穿透裸鼠皮肤达59%,且这种助渗能力可在最初接触皮肤2 h时发生,因此,这对于甲硝唑的制剂学研究将有价值。

丙二醇作为早期的皮肤渗透促进剂曾被广泛应用。本实验观察到50%的丙二醇也可

从实验结果可见,给予2%的甲硝唑水溶液,2 h即可在接受池中测出甲硝唑,4 h时经过统计学处理与空白对照组比较已有显著差别($P<0.01$),以后随着时间的延长,甲硝唑穿透量不断提高,特别是12 h以后增高非常显著。我们曾对0.5%甲硝唑溶液进行过研究,发现该溶液对裸鼠皮肤的穿透力很低,到24 h后,才有较显著的透过量。^[3]因此,可以初步推测甲硝唑穿透裸鼠皮肤的能力与其浓度有关。由于甲硝唑难溶于水,一般只能配成0.5%的浓度,我们配成2%的浓度时,加进了吐温80,而吐温80是否有助渗作用,有待进一步研究。

2%氮酮水溶液对甲硝唑的透皮吸收也有显著的促渗作用,该作用从2 h起与甲硝唑水溶液对照组比较则有显著差别,王亦兵等^[4]曾报道2%的氮酮可促进甲硝唑穿透大白鼠皮肤,20 h后透皮吸收率为63.5%。wotton^[5]等证明含1%氮酮的甲硝唑制剂在体外实验中20 h可使81%甲硝唑透过皮肤,而不含氮酮的仅有3%。氮酮不溶于水,只溶于乙醇。本实验通过吐温80助溶使氮酮成为

促进甲硝唑的透皮吸收,其作用与氮酮不同,在24 h时其助渗作用与甲硝唑水溶液没有差别,而在36 h以后则有显著的促渗作用,48 h药物透过量甚至比氮酮组还高,提示丙二醇仍是甲硝唑的有效的促渗剂。

综上所述,本实验表明,2%甲硝唑水

溶液可透过裸鼠皮肤, 而 2% 氮酮水溶液和 50% 丙二醇水溶液均对甲硝唑的透皮吸收有显著的促渗作用。

参 考 文 献

[1] 戴自英: 临床抗菌药理学, 第 1 版 人民卫生出版社, 1985 年, 372 页。

[2] 薛春生: 新药临床指南, 人民卫生出版社, 1989 年 1 月第 1 版, 119 页。

[3] 吴铁, 等, 中国药理学通报 1990, 6 (4): 266.

[4] 王亦兵, 等, 中国医院药学杂志, 1988, 8 (3): 6.

[5] 张中一: 中国医院药学杂志, 1989, 9 (3): 137.

Effect of Azone on the Cutaneous Permeation of Metronidazole

Wu Tie Wang Zongrui Peng Jianfei Ciu Liao Chen Xiaorong.

(Department of Pharmacology, Zhan Jiang Medical College, Guang Dong, 524023)

Abstract

This experiment showed that the 2% Metranidazole could penetrat nude mice skin after the first two hours, the permeated amount was 30% for 48 h. 2% Azone could significantly enhance the penetration of Metranidazole, the permeated amount was 59.7% for 48 h. 50% 1,2-propanediol also could enhance the penetration of Metronidazole, the permeated amount was 49.5%.

Key words Percutaneous absorption, Azone, 1,2-propanediol, Metronidazole.