

盐酸异丙肾上腺素的颊粘膜渗透

陈文诚 (浙江省乐清县人民医院药剂科, 乐清 325600)

胡富强 徐建荣 (浙江医科大学药理学系, 杭州 310006)

摘要 利用单室扩散池研究了盐酸异丙肾上腺素通过金黄地鼠颊粘膜的药物渗透。结果表明, 在 12 h 内, 30 mg/ml 的药物水溶液渗透速率为 $5.51 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 以 20% PG 和 1% Tween 20 为溶媒 30 mg/ml 的药物溶液的渗透速率为 $9.78 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 增加 0.8 倍。含 60 mg 药物贴剂渗透速率为 $14.94 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 当在贴剂中加 10% Azone 时, 其渗透速率为 $545.96 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 增加 35.4 倍。

关键词 颊粘膜渗透 盐酸异丙肾上腺素粘膜贴剂 促渗作用

盐酸异丙肾上腺素为 β -受体兴奋剂, 主要用于治疗支气管哮喘。口服后易被胃肠道的硫酸酯酶破坏而失效。该药的生物半衰期短, 在 $\text{pH} > 6$ 时易被氧化破坏。现临床常用的注射剂、气雾剂及舌下含片均存在不同程度的缺点。由于该药水溶性大, 油/水分配系数小 ($\lg K = -2.84$), 一般较难通过皮肤屏障而吸收。口腔颊粘膜薄, 较皮肤易为药物穿透, 粘膜下有大量毛细血管汇总至颈内静脉, 不经过肝脏而到达心脏^[1]。因而, 盐酸异丙肾上腺素颊粘膜给药是一条较为合理的给药途径。我们设想通过颊粘膜给药来开发一种速效且具有较长作用时间的预防和治疗支气管哮喘的控释制剂。

1 仪器与试药

超级恒温水浴, 单室扩散池(自制, 有效面积 4.5 cm^2 , 接受室体积 12.5 ml), 751 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); 盐酸异丙肾上腺素(上海第十七制药厂); 羟丙甲基纤维素(福州第二化工厂, 药用规格); Azone(广州助剂化工厂, 药用规格); 金黄地鼠(上海计划生育研究所实验动物中心提供)。

2 标准曲线制备^[2]

准确称取盐酸异丙肾上腺素 25 mg, 加 $\text{pH} = 5$ 的磷酸缓冲液使成 25 ml, 分别移取 0.5、1、2、3、5、8 ml 加 $\text{pH} = 5$ 的磷酸缓冲液至 10 ml, 然

后用等体积的氯仿振荡处理 10 min, 取水层, 以 pH=5 磷酸缓冲液为空白, 在 280 nm 处测定吸收度。将测得的吸收度与浓度回归, 得回归方程为: $C(\mu\text{g}/\text{ml}) = -0.40753 + 96.286A$ ($r=0.9997$)。

3 颊粘膜渗透实验

取重 150 g 左右的金黄地鼠, 断颈椎处死, 取颊粘膜, 洗净, 在 pH=5 的磷酸缓冲液中浸泡 1 h, 其间换浸泡液数次, 然后剥去结缔组织层, 再用 pH=5 的磷酸缓冲液冲洗数次, 剪成适宜大小, 以颊囊内侧面向供室固定于单室扩散池。加 30 mg/ml 盐酸异丙肾上腺素的 pH=5 磷酸缓冲液 2 ml 于供室, 以 pH=5 磷酸缓冲液为接受液, 夹层水浴恒温 37°C, 定时取样测定药物的渗透量。

以羟丙基甲基纤维素为基质, 制成厚 0.35 mm 含盐酸异丙肾上腺素 60 mg/4.5 cm² 的贴剂。另外, 以相同的基质加 10% Azone 制成含药量相同的贴剂。将贴剂贴于用 pH5.0 磷酸缓冲液湿润过的颊粘膜上, 同上法, 作药物渗透试验。

4 结果与讨论

将药物透过颊膜的累积渗透量与时间作图, 得到图 1、2。在 12 h 内, 30 mg/ml 的药物水溶液, 其渗透速率为 5.51 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 当以 20% PG、1% Tween 20 为溶媒时, 其渗透速率为 9.78 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$, 增加 0.8 倍, 说明选用 PG 和 Tween 20 来促进该药物的渗透, 其促渗作用并不十分明显。含 60 mg 药物的贴剂和在和贴剂中加 10% Azone 时, 其渗透速率分别为 14.94 和 545.96 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,

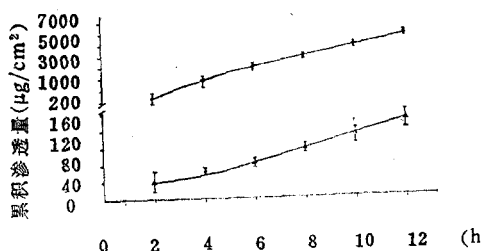


图 2 盐酸异丙肾上腺素贴剂的药物累积渗透曲线

▲, 不含促进剂 ($n=4$)

●, 含 10% Azone ($n=4$)

后者为前者的 36.5 倍, 说明 Azone 能显著增加盐酸异丙肾上腺素的颊粘膜渗透率。

颊粘膜浸出液在紫外 280 nm 处有吸收, 故不能对药物的颊粘膜渗透液直接作紫外测定。经等体积氯仿处理空白颊粘膜浸出液后, 在 280 nm 处, 其吸收度在 0.01 以下, 从而消除了颊粘膜浸出杂质对接受液中药物紫外吸收的影响。对照试验表明, 含有盐酸异丙肾上腺素的 pH=5 磷酸缓冲液经氯仿处理后对药物在 280 nm 处的紫外吸收没有影响。

在我们设计的每片含药 60 mg (4.5 cm²) 的贴剂中, 不加促进剂贴剂在 12 h 内药物的累积渗透量为 0.81 mg, 占给药剂量的 1.35%, 加有 10% Azone 贴剂在相同时间里药物的累积渗透量达 29.64 mg, 占给药剂量的 49.40%。而一般盐酸异丙肾上腺素静滴给药, 12 h 内的最大剂量不超过 5 mg。因而盐酸异丙肾上腺素的颊粘膜贴剂有可能开发成一种起效快且能维持渗透速率相对恒定的给药系统。

参考文献

- 1 Souier CA, et al. The Permeability of Skin and Oral Mucosa to Water and Horseradish Peroxidase as Related to the Thickness of the Permeability Barrier. J Invest Dermatol, 1985, 84:176.
- 2 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部. 北京, 人民卫生出版社, 1990. 475.

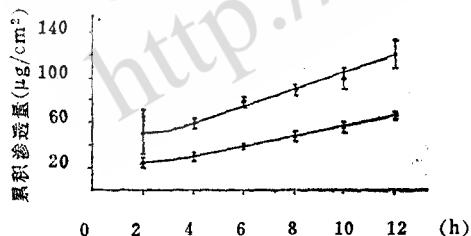


图 1 盐酸异丙肾上腺素溶液的藥物累积渗透曲线

▲, 以水为溶媒 ($n=3$)

●, 以 20% PG, 1% Tween 20 为溶媒 ($n=3$)

收稿日期, 1993-04-30

Permeation of Isoproterenol Hydrochloride through Buccal Mucosa

Chen Wencheng

(Department of Pharmacy, Yueqing Hospital, Yueqing, Zhejiang 325600)

Hu Fuqiang, Xu Jianrong

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

Abstract The permeabilities of isoproterenol hydrochloride through buccal mucosa of golden hamster from its solution and buccal patch were investigated by using one-chambered diffusion cell. The flux of the solution at 30 mg/ml in a vehicle comprising 20% PG and 1% Tween 20 ($9.78 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) was 1.8 times higher than that of the control in water ($5.51 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$). The flux of the buccal patch containing 60 mg drug and 10% Azone ($545.96 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) was 36.5 times higher than that of the control without Azone ($14.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

Key words Buccal mucosa Permeation Isoproterenol Hydrochloride Patch Enhancement

(Original article on page 5)