

· 药剂学 ·

DETA 促进炎痛喜康透皮吸收的考察

王增寿¹ (温州医学院附属二院药剂科, 温州 325027)

摘要 报导了不同浓度的N, N-二乙基-间甲苯酰胺(DETA)对炎痛喜康透皮吸收的促进作用。实验结果表明, 随着DETA浓度增高, 其透皮吸收促进作用也增大。

关键词 DETA 炎痛喜康 透皮吸收促进作用

DETA 是一种毒性很低的有效驱虫剂, 以10—100%的浓度长期任意涂于人体皮肤未发现有明显副作用。用DETA作为药物透皮吸收促进剂的研究, 国外有关杂志上已有报导⁽¹⁾, 但国内还没有这方面的报导。本文将炎痛喜康制成透皮吸收制剂, 用小白鼠腹部离体鼠皮, 研究了DETA促进其透皮吸收的作用, 并与不含DETA的炎痛喜康透皮制剂进行了初步比较。

实验材料和仪器

DETA, 由the INTERx Research Corporation提供; 炎痛喜康: 南通第二制药厂; Tween-80: 上海红卫制药厂; 小白鼠(体重18—25g ♂ ♀兼有): 温州医学院动物房; 7520型紫外分光光度计: 上海分析仪器厂; CSF-1A超声波发生器: 上海超声波仪器厂; 三用恒温水箱: 北京长安科学仪器厂

1 标准曲线的绘制

精密称取经105℃干燥至恒重的炎痛喜康100mg, 置100ml容量瓶中, 用乙醇溶解, 并加至刻度, 摇匀, 取出5.0ml置50ml容量瓶中, 加乙醇至刻度, 摇匀, 即得100μg/ml炎痛喜康标准溶液。

精密吸取炎痛喜康标准溶液1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml, 分别置25ml容量瓶中, 加生理盐水至刻度, 摇匀, 于357nm处, 测定吸收值, 以A~C回归, 得标准曲线方程为

$$C = 19.2095A + 0.0320 \quad r = 0.9999$$

结果表明: 在浓度4~12μg/ml范围内线性关系良好, 符合比尔定律。

2 供试品的制备

取炎痛喜康25mg共3份, 分别加入0%(V/V)、3%(V/V)和5%(V/V)DETA, 再加Tween-80至10ml, 超声波处理20min, 制成供试液。

3 离体鼠皮的制备

将实验用的小白鼠进行断颈处死后, 用手术刀剃去腹毛, 剥离腹部皮肤, 除去脂肪层、血管及残留物, 用蒸馏水反复冲洗干净, 然后用生理盐水冲洗数遍, 于-40℃低温水箱内保存在1wk内使用。

4 实验装置和方法

实验装置按扩散小室制作(见图1)。释放池为两端开口, 内径为1cm玻璃管, 接受池为250ml烧杯, 将处理好的离体鼠皮用细铜丝固定在释放池下端, 用透明防水胶带封严, 从上端加入供试液1ml, 接受池中加入100ml生理盐水作为接受液, 然后将接受部分置于37±1℃恒温水浴中, 开动电动搅拌, 使转速为280r/min, 并于样品放入接受池后的3、6、9、12、15、24h, 分别取出接受液7.0ml, 同时补充同温同量的生理盐水。同时以空白对照液为释放液, 做空白对照透皮吸收试验, (空白对照液中不含炎痛喜康, 其余的成分与对应的供试液相同)。每个供试液做三次试验。

¹ 王增寿: 29岁, 1990年毕业于上海医科大学药学专业, 药师

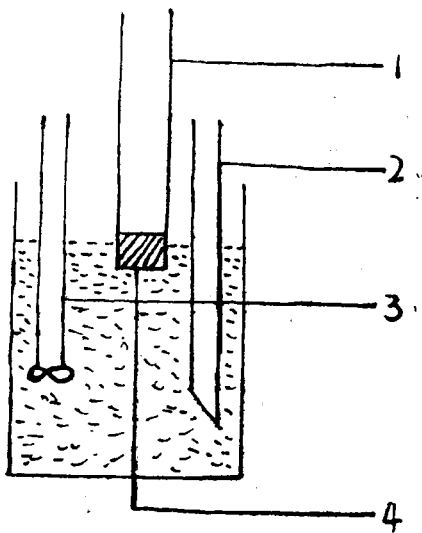


图1 实验装置

1. 释放边 2. 取样管
3. 搅拌装置 4. 离体鼠皮

5 接受液中炎痛喜康含量测定及透皮吸收率计算

将待测的接受液过滤，取滤液适量，用生理盐

水为溶剂，经适当稀释后，于357 nm处测定吸收值。（将相应的空白对照液经同样处理后，作为紫外吸收测定时的空白对照液），代入标准曲线方程计算炎痛喜康的浓度，然后求出其透皮吸收率Q。（其中 $Q = \frac{\text{炎痛喜康(接受池)含量}}{\text{炎痛喜康(释放池)加入量}} \times 100\%$ ）结果见附表，并画出 $Q \sim t$ 曲线（见图2）

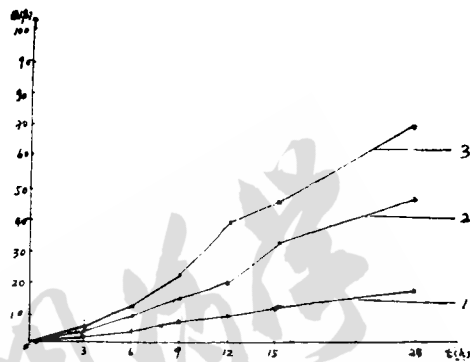


图2 不同炎痛喜康液体外透皮吸收 $Q \sim t$ 曲线

1. 0%DETA炎痛喜康液
2. 3%DETA炎痛喜康液
3. 5%DETA炎痛喜康液

附表1 不同炎痛喜康供试液体外透皮吸收百分率 $n=3$

炎痛喜康供试液	t	$(\bar{X} \pm s)$					
		3 h	6 h	9 h	12 h	15 h	24 h
0 % DETA		2.05 ± 0.37	3.81 ± 0.42	6.98 ± 1.07	8.44 ± 0.53	10.51 ± 0.97	17.06 ± 1.24
3 % DETA		3.68 ± 0.46	8.94 ± 0.67	14.85 ± 0.82	19.03 ± 1.23	32.56 ± 2.31	46.74 ± 3.46
5 % DETA		4.39 ± 0.58	11.53 ± 1.24	22.14 ± 1.57	38.91 ± 2.64	44.61 ± 3.68	69.95 ± 3.12

6 结果讨论

6.1 含有 DETA 的炎痛喜康供试液，其透皮吸收率比不含 DETA 的炎痛喜康供试液透皮吸收率有明显增高，并且随着 DETA 的浓度增大，其促进炎痛喜康透皮吸收的作用也增大。

5.2 DETA 是一种毒性很低，并且具有很强的透皮吸收促进作用的化合物。故 DETA 作为一种新型的透皮吸收促进剂，具有一定的研究开发价值。

6.3 任取实验用离体鼠皮 5 块，做空白对照透皮吸收试验，测定其 12、24 h 时的接受液 A 值（以生理盐水为空白），结果揭示：不同的鼠皮在 Tween80 浸泡下，在相同的时间内其溶出物在 357 nm 处的吸收度基本一致，故可用空白对照试验消除其溶出

物对实验结果的干扰。（具体结果见附表 2）

附表2 不同时间鼠皮溶出物的吸收度

编号	1	2	3	4	5
A _{12h}	0.067	0.064	0.066	0.062	0.062
A _{24h}	0.140	0.143	0.146	0.144	0.142

6.4 以 24 h 的空白接受液的滤液为溶剂，做炎痛喜康的重现性试验和回收率试验，结果揭示：该溶液在 24 h 内，其 A 值基本不变，且炎痛喜康的回收率为 99.32%，CV = 0.77%。（具体结果见附表 3、4）。

6.5 因炎痛喜康在 DETA/Tween80 中的溶解度

附表3 8 $\mu\text{g/ml}$ 炎痛喜康重现性试验液
24小时内的吸收度

T(h)	1	2	4	8	24
A	0.559	0.558	0.559	0.557	0.560

附表4 炎痛喜康的回收率试验结果

实际加入量 ($\mu\text{g/ml}$)	实际测定量 ($\mu\text{g/ml}$)	回收率 (%)	平均回收率 (% $\pm$ s)	CV (%)
7.36	7.33	99.59		
8.20	8.21	100.12		
5.76	5.74	99.83	99.32 $\pm$ 0.76	0.77
8.80	8.69	98.75		
9.40	9.24	98.30		

极小, 用超声波处理, 使其以极小的微粒均匀地分布在 DETA/Tween 80 中, 以保证其取量和试验的准确性。

参 考 文 献

- 1 Joho J Windheuser et al. The Use of N, N Diethyl-m-Toluamide to Enhance Dermal and Transdermal Delivery of Drugs. J Pharm Sci 1982, 71:1211
- 2 Hugo D et al. Permeation of Hairless Mouse I: Experimental Methods and Comparison with Human Epidermal Permeation by Alkanols. J Pharm Sci 1980, 69: 781
- 3 徐广庆等. 透皮促进剂对吡罗昔康体外渗透的影响. 中国药理学报, 1992, 9(5), 216
- 4 张泽成等. Azone对安定的体外透皮促进作用. 中国医院药学杂志, 1990, 10(2), 54
- 5 张秀清等. 氮酮促进可乐宁透皮吸收的考察. 中国医院药学杂志, 1990, 10(9), 416

收稿日期: 1995—03—11