

乙醇对萘普生经皮离子导入的影响[△]

高建青 梁文权 林绍利 (浙江医科大学药剂教研室, 杭州 310006)

摘要 探讨了不同浓度乙醇对萘普生离子导入透过离体大鼠腹部皮肤的影响, 乙醇对萘普生被动扩散具有一定的促渗作用, 乙醇浓度为30%到80%的萘普生饱和溶液, 离子导入时的透皮速率均比药物饱和水溶液离子导入的透皮速率有不同程度的增加, 其中乙醇浓度为70%时药物的透皮速率最大, 达到 $185 \pm 23.7 \mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{cm}^2$, 为被动扩散的6.4倍, 药物饱和水溶液离子导入透皮速率的3倍。

关键词 离子导入; 萘普生; 乙醇; 经皮渗透

萘普生为芳基烷酸类非甾体抗炎药, 其抗炎、镇痛和解热作用较好, 但口服给药首过代谢显著, 胃肠道副作用较为严重^[1]。经皮离子导入可以消除

副作用, 增加非甾体类抗炎药物的经皮渗透^[2], 而促透剂与离子导入有协同作用^[3]。

乙醇为极性溶剂, 常被用于提高一些药物的经皮渗

[△]: 浙江省自然科学基金及浙江省卫生厅基金资助项目

透速率^[4]。本文考察了合用不同浓度乙醇对萘普生经皮离子导入的促进作用。

1 材料与方法

1.1 材料 DU-65分光光度计(Beckman 公司), THI-80 恒温振荡仪(上海跃进医疗器械厂), 25型酸度计(萧山市科学仪器厂), Valia-Chien 双室扩散池(自制), Ag/AgCl 电极(自制), 萘普生(西南制药厂)

1.2 萘普生饱和醇溶液的配制及溶解度测定

配制不同乙醇浓度的萘普生饱和溶液, 保证溶液中有过量药物存在, 于 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温振荡6小时, 保温滤取上清液, 用生理盐水稀释后测定吸光度, 根据标准曲线计算药物在不同浓度介质中的溶解度。

1.3 经皮渗透与离子导入实验 取重约150g的SD大鼠, 断颈处死, 剪去腹部毛, 取下腹部皮肤, 去除皮下组织, 使用前于生理盐水中浸洗30 min, 将皮肤夹于 Valia-Chien 双室扩散池中, 角质层面向供应室, 内置不同浓度乙醇的萘普生饱和溶液, 真皮层面向接受室, 以生理盐水为接收液, 夹层保持恒温 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 持续搅拌, 定时取出全部接受液, 并补充等量生理盐水。以双波长法测定接受液中药物浓度, 根据有效扩散面积和接受室容积计算单位面积累积药物渗透量, 取达稳态后单位面积累积药物渗透量计算药物的透皮速率。离子导入实验中, 采用 Ag/AgCl 电极分别插入供应室和接受室, 供应室电极接电源负极, 接受室电极接电源正极, 保持电流强度0.25 mA, 同法测定和计算透皮速率。

1.4 标准曲线的制备 精密称取萘普生 100 mg, 用生理盐水配成浓度为 $5 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \mu\text{g/ml}$ 、 $15 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \mu\text{g/ml}$ 、 $25 \mu\text{g/ml}$ 和 $30 \mu\text{g/ml}$ 标准溶液, 在波长为328 nm和350 nm'处作双波长测定, 得标准曲线为 $C(\mu\text{g/ml}) = 148.3280(A_{328} - A_{350}) + 1.4064$ ($r = 0.9997$)用于萘普生浓度的测定。

2 结果与讨论

根据实验结果(见表1)可知离子导入能显著促进萘普生的经皮渗透, 离子导入下药物的透皮速率明显高于其被动扩散速率。萘普生的 pK_a 为4.1, 测得其饱和水溶液的pH值为4.77, 在此pH条件下, 解离型药物占了82.4%, 离子导入时电场作为药物离子迁徙的动力, 有效地促进了萘普生的经皮渗透。离子导入时, 乙醇浓度从0%到70%药物

表1 萘普生不同浓度乙醇饱和溶液的经皮渗透参数

乙醇浓度 (%)	Cs (mg/ml)	J ₁ ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)	J ₂ ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)	$r(J_1/J_2)$
0	0.56	51.5 ± 4.01	8.05 ± 0.82	6.4
30	4.65	81.5 ± 2.35	16.8 ± 0.80	4.8
40	8.75	97.7 ± 9.74	17.5 ± 1.52	5.6
50	10.7	133 ± 4.74	23.1 ± 2.87	5.8
60	17.9	139 ± 19.4	23.6 ± 3.77	5.9
70	28.9	185 ± 23.7	28.7 ± 2.61	6.4
80	35.8	141 ± 9.88	25.7 ± 2.71	5.5

Cs: 药物在不同介质中的溶解度 J₁: 离子导入时药物的透皮速率 J₂: 药物被动扩散透皮速率
r: 增渗倍数

透皮速率呈上升, 从70%到80%则下降, 采用抛物线拟合法, 计算得到萘普生离子导入时乙醇的理论最佳促透浓度为71%, 理论最大透皮速率为 $195 \mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$ 。

离子导入时, 将 Faraday 定律微分和重组, 可以得到药物的透皮速率与药物离子的流动性有关, 而药物离子的流动性与导电性有关。Hager 等^[5]考察了不同浓度乙醇对多巴胺激动剂 CQA206—291 体外离子导入的影响, 发现当乙醇浓度从30%到约60%, 传导性上升, 但当乙醇浓度大于60%时, 药物溶液的传导性迅速下降, 从而导致药物透皮速率的下降。本实验显示了与其相似的结果。

离子导入中乙醇的作用有两个方面, 一是能渗入角质层, 增加药物在角质层中的溶解性和改变药物的分配性质; 另一方面, 乙醇提高药物的溶解度, 增加药物溶液的传导性, 而且乙醇溶液较水溶液与药物离子竞争所占电流分数更小。此外, 乙醇通过膨胀和软化角质层, 可能使得汗腺、毛囊的开口变大, 从而有利于药物离子在电场下通过皮肤附属器的转运^[6]。从表1显示乙醇与离子导入合用后能产生较好的促渗效果, 离子导入时, 以70%乙醇为介质药物溶液的透皮速率约为药物饱和水溶液透皮速率的3倍, 是乙醇溶液被动扩散透皮速率的6.4倍, 说明一定浓度乙醇作为促渗剂和离子导入合用可能产生协同作用以有效地促进药物的经皮渗透, 另外也可能由于药物溶解度增加及溶液传导性提高的综合作用。有关以不同浓度乙醇制成药物制剂进行离子导入, 增加药物的经皮渗透, 考察应用于临床可

行性的研究正在进行中。

参 考 文 献

- 1 赵维中, 非甾体抗炎药胃病的发病机理, 中国药理学通报, 1993, (1), 79
- 2 杨德同, 梁文权, 孙群. 消炎痛直流电离子导入的实验研究. 中华理疗杂志, 1991, 14(3), 133
- 3 高建育, 王光胜, 梁文权, 吡罗昔康离子导入的实验研究. 中国医药工业杂志, 1995, 26(2), 60
- 4 Srinivasan V, Su HH, Higuchi WI et al.

Iontophoresis of polypeptide: effect of ethanol pretreatment of human skin, J Pharm Sci, 1990, 79:588

- 5 Hager DF, Laubach MJ, Sharkey JW et al. In vitro iontophoretic delivery of CQA 206-291: influence of ethanol, J Contralled Release, 1993, 23:175
- 6 Rolf D. 促进透皮递药的化学和物理疗法. 国外医药合成药、生化药、制剂分册), 1989, (6), 351

收稿日期, 1995—11—10

The Effect of Ethanol on Iontophoresis of Naproxen

Gao Jian-qing, Liang Wen-quan, Lin Shao-li

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

Abstract: The effect of ethanol with various concentrations on iontophoresis of naproxen has been investigated. Results showed that ethanol influenced the passive flux of drug through rat abdominal skin. Compared with the iontophoretic flux of saturated aqueous solution of drug, 20%—80% ethanol could increase the iontophoretic flux of drug in various degrees. With 70% ethanol, the flux of drug reached to the maximum, i. e., $185 \pm 23.7 \text{ ug/h} \cdot \text{cm}^2$, which is 6.4-fold of passive flux of drug and 3-fold of flux of saturated aqueous solution of drug with iontophoresis.

Key words: Iontophoresis, Naproxen, Ethanol, Percutaneous penetration

(on page 24)