

促进剂对非洛地平经皮渗透的影响

赵陆华 陈秀英¹ 孙国庆 吕琦² (南京 210009 中国药科大学;¹ 江苏泰州市第四人民医院药剂科;² 本校 1996 届毕业生)

摘要 目的:寻找非洛地平经皮渗透促进剂。方法:用分光光度法测定非洛地平通过兔皮肤的渗透速率,研究不同的促进剂对非洛地平经皮渗透的影响。结果:松节油-氮酮(1:1)或松节油-油酸(1:1)的促渗作用比较明显。结论:混合促进剂促渗效果比较好。

关键词 非洛地平;渗透促进剂

The effect of enhancers on the permeability of Felodipine

Zhao Luhua (Zhao LH), Chen Xiuying (Chen XY), Sun Guoqing (Sun GQ), *et al* (Analysis centre, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT OBJECTIVE: To search enhancers for the permeability of Felodipine. **METHOD:** The in-vitro permeation rate of Felodipine through excised rabbit skin was determined by UV. The effect of various enhancers on the permeation of Felodipine was studied. **RESULTS:** Turpentine oil-Azone(1:1) or turpentine oil-oleic acid(1:1) has obviously enhancing effect on the permeability of Felodipine. **CONCLUSION:** The mixed enhancer is efficacious to enhance the penetration of Felodipine.

KEY WORDS Felodipine, enhancers

非洛地平(Felodipine)为 Astra 公司开发的第 2 代 二氢吡啶类钙拮抗剂,具有较高的血管选择性,系一高

效、安全且具很好耐受性的抗高血压药物。临床上主要应用口服制剂,每日标准剂量仅需 10 mg。本品在胃肠道吸收迅速完全,但可能因首过效应,使达到体循环的药量减少。根据非洛地平高效、剂量小的特点,本品旨在研究该药经皮肤给药,减少其首过代谢,延长用药时间,减少毒副作用的可能性。通过应用透皮扩散吸收的方法,选兔皮作为渗透屏障,研究了本品在多种促进剂作用下的透皮效果^[1,2],以其为开发有效的经皮制剂提供实验依据。

1 实验部分

1.1 药品、试剂与仪器

非洛地平、氮酮、油酸等均为药用规格,乙醇为分析纯。

7520 分光光度计(上海分析仪器厂),多功能磁力搅拌器(安徽天长恒运电器厂),渗透扩散装置(自制)。

1.2 体外分析方法建立

1.2.1 波长选择 ①兔皮浸出物紫外吸收光谱:将约 2 cm² 兔皮置于 32 ℃, 17 ml 30% (v/v) 乙醇水溶液中搅拌 12 h, 溶液经 0.8 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液 UV 吸收光谱见图 1。②非洛地平紫外吸收光谱:取本品适量溶于一定量无水乙醇中, 然后加水配成 30% 乙醇水溶液, UV 吸收光谱见图 2。

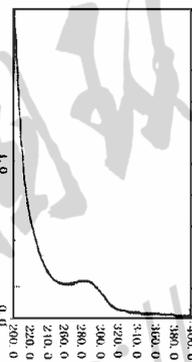


图 1 兔皮浸出物紫外吸收光谱

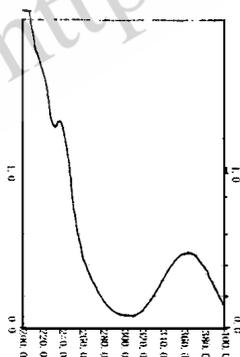


图 2 非洛地平紫外吸收光谱

1.2.2 标准曲线的制作 精密称取非洛地平 25 mg, 置中国现代应用药学杂志 2000 年 2 月第 17 卷第 1 期

于 50 ml 量瓶中, 加无水乙醇定容, 作为贮备液。精密吸取贮备液适量, 分别置于 25 ml 量瓶中, 加入定量无水乙醇, 加水定容, 制成浓度 (C) 为 5 ~ 60 μg/ml 的 30% 乙醇水溶液, 于 365 nm 处测定吸收值 (A), 所得方程为: $A = 0.0197C - 0.004982$ ($n = 5$), $r = 0.9993$, $RSD < 2\%$ 。

1.3 透皮扩散试验

1.3.1 扩散液的制备 称取样品约 1 g 于 25 ml 烧杯中, 滴加无水乙醇至完全溶解, 再加入等体积的蒸馏水, 即有少量晶体析出, 取上层过饱和溶液作扩散液。

1.3.2 动物皮肤的处理 ①取 2.0 ~ 2.5 kg 家兔, 颈动脉放血处死, 剃净背部毛, 剪下背部皮肤, 除去皮下脂肪组织, 将皮肤内表面贴于生理盐水润湿的滤纸上, 置培养皿中, 于 4 ℃ 冰箱放置 24 h, 待用。②实验前, 自冰箱中取出兔皮, 恢复至室温, 用吸水纸覆盖角质层表面, 滴加促进剂 0.5 ml, 使之湿润至整个皮肤外表面, 并保持充分接触 12 h, 除去吸水纸, 用 30% 乙醇洗净后, 用吸水纸吸干皮肤表面的液体, 立即使用。

1.3.3 实验装置 见图 3, 本装置透皮表面积为 2.01 cm², 接收池体积 17 ml, 接收介质为 30% 乙醇水溶液, 磁力搅拌速度 200 r/min, 32 ± 0.5 ℃ 恒温水浴。

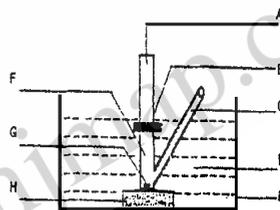


图 3 透皮扩散装置

A - 扩散池; B - 皮肤; C - 取样口; D - 水; E - 恒温水浴; F - 接收池; G - 磁芯; H - 磁力搅拌器

1.3.4 操作步骤 将预处理好的兔皮肤固定在扩散装置上, 于接收池中加入接收介质至满, 恒温搅拌, 除去气泡, 分别于 2, 4, 6, 8, 10 和 12 h 定时取样 5.0 ml (立即补充 5.0 ml 新鲜接收介质), 0.8 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液于 365 nm 处测定吸收值 A, 从标准曲线或每次实验的随行标准曲线上求出相应的药物浓度, 按下式计算本品累积透皮量 (Q)。

$$Q = \frac{C_n \times 17 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{S}$$

式中 C_n : 第 n 个取样点测得的药物浓度 (μg/ml); C_i : 第 i 个取样点测得的药物浓度 (μg/ml); S : 渗透面积 (cm²)。以 Q 对时间 t 作回归, 求得平均透皮速率 K , 从而比较各种促进剂的促渗效果。

2 结果与讨论

2.1 测定波长和接收介质的选择

从 UV 吸收光谱(图 2)中可见,本品在 240 和 365nm 处有吸收峰,但包皮浸出物在 200 ~ 300nm 间有较大吸收干扰(图 1),采用 365nm 作为测定波长,虽然吸收值较 240nm 处低,但能满足本品透皮量测定,且包皮浸出物吸收干扰较小($A < 0.015$)。

实验中 30%乙醇水溶液作为接收介质,经实验该介质几乎无促进作用,12h 对本品的累积透皮量仅 17 μg 左右,对非洛地平溶解量大,且在 365nm 处无干扰

扰吸收。

2.2 稳定性考察

本品乙醇水溶液,低、中、高 3 个浓度样品稳定性实验表明,4h 内吸收值变化分别为 0.001,0.001 和 0.003,因此在 4h 内均可进行测定。

2.3 按透皮扩散试验项下进行非洛地平透皮促进剂的研究,以累积透皮量(Q)对时间(t)求出 Q-t 方程,并得到透皮速率常数 K,结果见表 1 和图 4。

促进剂	Q_2	Q-t 方程	r	$K \pm S$
未加促进剂	17.675	$Q = 3.566t - 25.291$	0.989	3.566 ± 0.165
丙二醇	59.262	$Q = 5.695t - 14.320$	0.986	5.695 ± 1.314
二甲基乙酰胺	98.665	$Q = 6.775t + 4.498$	0.986	6.775 ± 0.168
香叶醇	117.175	$Q = 12.795t - 37.897$	0.998	12.795 ± 0.379
氮酮	217.266	$Q = 19.080t - 21.082$	0.980	19.080 ± 0.034
松节油	333.315	$Q = 29.983t - 29.400$	0.999	29.983 ± 0.069
油酸	319.350	$Q = 31.972t - 65.745$	0.999	31.972 ± 0.093
松节油-香叶醇(1:1)	474.976	$Q = 41.777t - 12.002$	0.98	41.777 ± 0.340
氮酮-香叶醇(1:1)	418.638	$Q = 42.251t - 82.684$	0.999	42.251 ± 0.253
松节油-油酸(1:1)	1073.109	$Q = 103.525t - 170.865$	0.999	103.525 ± 0.108
松节油-氮酮(1:1)	1298.919	$Q = 115.483t - 57.504$	0.997	115.483 ± 0.047

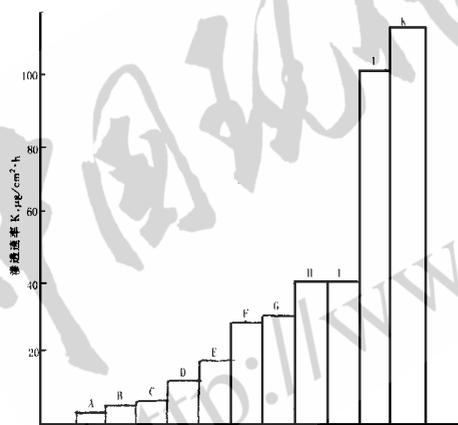


图 4 非洛地平不同促进剂中渗透速率

A- 无促进剂;B- 丙二醇;C- 二甲基乙酰胺;D- 香叶醇;E- 氮酮;F- 松节油;G- 油酸;H- 松节油-香叶醇(1:1);I- 氮酮-香叶醇(1:1);J- 松节油-油酸(1:1);K- 松节油-氮酮(1:1)

结果表明,促进剂单独使用时,丙二醇、二甲基乙酰胺、香叶醇对非洛地平的透皮几乎无促进作用,松节油、油酸的促渗作用也较弱。有报道,氮酮对亲水性药物有较强的促渗效果而对亲脂性药物的促吸收作用较弱。本实验表明,氮酮对非洛地平促渗效果较弱,与文

献报道基本一致。

混合促进剂的促渗效果比单一促进剂明显,松节油和氮酮 1:1 浓度时,促渗作用尤为显著。可能因松节油是萜类促进剂,有可能通过干扰皮肤中类脂的有序排列,增加药物在皮肤的分配而发挥促渗效果。其作用大小依次为:松节油-氮酮(1:1) > 松节油-油酸(1:1) > 氮酮-香叶醇(1:1) > 松节油-香叶醇(1:1) > 油酸 > 松节油 > 氮酮 > 香叶醇 > 二甲基乙酰胺 > 丙二醇。

总之,尽管非洛地平本身的皮肤渗透性较小,但经皮吸收促进剂对其皮肤渗透存在明显的增强作用,复合促进剂松节油-氮酮,松节油-油酸作用尤为明显。深入研究非洛地平经皮吸收系统的工作有待进行。

参考文献

- 1 周建平,张钧寿,覃平.尼莫地平透皮促进剂的研究.中国药科大学学报,1994,25(3):149.
- 2 Dr Gordon L, Flynn. Prodrug strategies in transdermal delivery proceedings of the second TDS technology symposium. Tokyo Japan,1992:5.

收稿日期:1998-03-02