

N,N'-二甲基-2-咪唑啉酮在药物透皮吸收制剂中的应用

铁云峰 吴达俊 孙荣奇 沈平孃¹ 王玉兰¹(上海 200237 华东理工大学制药工程学院; ¹上海国家中药制药工程技术研究中心)

摘要 目的:综述了新溶剂 DMI 的性质及其在药物透皮吸收制剂中的应用。方法:查阅关于 DMI 的国内外文献。结果:DMI 能促进某些药物的透皮吸收能力。结论:DMI 在药物透皮吸收剂中的应用仍有局限,有待进一步开发。
关键词 DMI ;1,3-二甲基-2-咪唑啉酮;药物制剂;透皮吸收

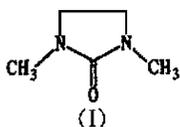
Application of the new solvent DMI in transdermal pharmaceuticals

Tie Yunfeng(Tie YF) ,Wu Dajun(Wu DJ) ,Sun Rongqi(Sun RQ) ,*et al* (*Pharmaceutical Engineering Institute , East China University of Science and Technology , Shanghai 200237*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To review the characteristics of the solvent DMI and its applications in pharmaceutical preparation. **METHOD:**To consult literatures at home and abroad. **RESULTS:**DMI can improve the transdermal absorption of the medicine. **CONCLUSION:**The applications of the DMI in transdermal pharmaceuticals are still limited and should be further studied.

KEY WORDS DMI ,1,3-dimethyl-2-imidazolidinone ,pharmaceutical preparation ,transdermal absorption

1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮 (1, 3-Dimethyl-2-Imidazolidinone, DMI) 结构式为 I, 是在两个氮原子之间含有一个羰基的五元杂环化合物。



DMI 的物理性质^[1]:它是无色透明液体,相对密度为 1.05~1.06,常压下沸点 225.5℃,熔点 8.2℃,闪点 107℃。偶极距 4.05~4.09D,介电常数 37.60/1 MHz/25℃。LD₅₀(鼠,ip)为 2840 mg/kg。

DMI 的化学性质:其结构中由于羰基具有强烈的吸电子效应,因而它是一种非质子的极性溶剂,它具有高沸点,高闪点,低熔点,在过滤、蒸馏、溶剂萃取等工艺操作中使用方便;毒性极低,对人体危害微不足道,也减少了对环境的污染;由于它具有极强的溶解性,能溶解有机物,无机物,树脂,聚合物等,还能与其他高沸点溶剂混溶,形成新的混合溶剂;具有极好的稳定性,在热的强碱和酸性条件下都很稳定,还具有耐水解性及对光、氧的稳定性。

DMI 应用到有机化学反应中能促进反应物溶解,加快反应速度,提高反应收率,还能替代毒性较大的普通极性试剂。随着对 DMI 研究的深入,DMI 的低毒性,高溶解度的特点使其还能应用于无机化学中,它能溶解 AgNO₃, CuCl₂, FeCl₃, KSCN, LiCl, NaI, PCl₃, P₂O₅, ZnCl₂ 等多种无机物^[2],还能溶解难溶于一般溶剂的 Na₂S,得到均一溶液^[3]。DMI 还能在无机化学反应中作溶剂,如可应用于金属碳化物的合成中^[4]。

本文主要介绍 DMI 在药物制剂中的应用,它能溶解多种药物,增强主药的稳定性及透皮吸收能力,延长药物的作用时间。

DMI 在药物制剂中的应用:生物体的表皮是一道生理屏障,它阻止体外物质的进入,因此外用制剂中需要加入能促进皮肤吸收的溶剂。这种溶剂应符合以下要求:活性药物基团能快速可靠地到达受损伤的部位;不刺激皮肤,无毒;长时间保存稳定。DMI 能够溶解多种药物,对人体几乎没有毒性,具备以上要求,因此它能作为药物辅料使用。以 DMI 和其它辅料及药物配成药剂能促进药物的溶解与混合,增强该药的稳定性和透皮吸收能力,延长药物的作用时间。据文献报导它已应用于以下几个药物。

1 安定 (Diazepam)^[5]

安定是一种镇静剂,用于治疗焦虑症和一般性失眠。以 DMI 72g,已烷 25g 和安定 3g 配成药剂,以小老

鼠腹部皮肤作透皮测试,在 8h 内的透皮吸收量是 391 μg/cm²,大于仅以安定 3g 和甲基乳酸酯 97g 配得溶剂的透皮量。可见由 DMI 和极性物质的组合能够促进药物在皮肤中的传输吸收。由安定 1%,乙醇 74% 和 DMI 25% 能配制成一种肌肉松弛剂。

2 尼索地平 (Nisoldipine)^[6]

尼索地平是一种钙离子拮抗剂,用于治疗脑血管疾病。以苯乙烯-异戊二烯聚合物 28%,石蜡油 17.5%,聚丁烯 5%,石油树脂 32% 和钛白 17.5% (按重量比) 调配成涂敷剂底料。再在底料中加入尼索地平(活性药物) 10%,辅料 1-癸基氮杂环壬-2-酮 (1-decylazacnonan-2-one) 5%,以及 DMI 10% 所得涂敷剂均匀涂在聚乙烯薄膜的表面测试透皮性能,有较好的效果。

3 没药醇 [(±)-Bisabolol]^[7]

没药醇是一种钙离子拮抗剂。以没药醇(纯度 87%) 3%,DMI 7%,以及镍 5% 配入底料 85% 中制得药剂(按重量比)(底料是以丙烯酸和丙烯酸丁酯的共聚物溶于 20% 的丙酮而得)。该药剂涂于聚乙烯薄膜上测试得较好的透皮效果。

4 盐酸普萘洛尔 (Propranolol Hydrochloride)^[8]

盐酸普萘洛尔主要用于治疗心率不齐。以盐酸普萘洛尔(活性药物) 1%,DMI(极性化合物) 74%,十二烷基烟碱 25% (按重量比) 配成药剂,在玻璃试管中测试它的透皮吸收性能。与以盐酸普萘洛尔 1% 和 DMSO 99% 配得药剂相比,透皮量要高出 12.9 倍,与以盐酸普萘洛尔 1% 和 N-吡咯烷酮 99% 配得的药剂相比,透皮量要高出 2.3 倍。

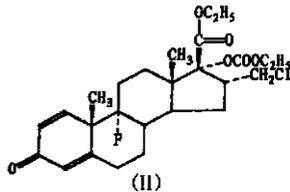
5 灭吐灵 (Metoclopramide)^[9]

灭吐灵又名甲氧普胺,胃复安,是一种镇吐药。以灭吐灵 1%,DMI 89% 和十二烷基烟碱 10% 配得药剂,测试药物皮肤渗透量。与以药品 1% 和 DMSO 99% 配得的药剂相比,透皮量要高出 15.8 倍,与以药品 1% 和 N-吡咯烷酮 99% 配得的药剂相比,透皮量要高出 30 倍。

6 甾体化合物^[10]

DMI 具备配制软膏溶剂所必须的各项条件,因此能用于配制多种药物软膏。如:立体异构或非立体异构各类治疗眼病的消炎药剂治疗药、心脏病药物、抗菌剂、抗病毒剂、激素、镇痛剂等等。在甾体化合物(II) 软膏的调配中,以 DMI 3g,乙二醇 3g,异丙基肉豆蔻 2g,白凡士林 92g 混合,再加入药物甾体(II),配制成治疗软膏。

7 视黄醇 (Retinol) 及视黄酸^[11]



DMI 能够显著地增强视黄醇和视黄酸酯对角质细胞的增殖和变异的作用效果。单独的 DMI 对皮肤细胞并没有产生作用,但当它与视黄醇或视黄酸酯相混合后,DMI 分子与视黄醇或视黄酸酯分子之间产生协同相互作用,从而显著地增强了对角质细胞的增殖和变异的作用效果。这种皮肤调节剂成分包括(a)一种视黄醇或视黄酸酯,含量 0.001%~10%,(b) DMI,含量 0.001%~10%,(c) a 与 b 的含量比例:可以从 60:1~1:160,均有较好效果。

如以下药剂的配制:(按重量比)视黄醇 0.5%,完全氢化的椰子油 3.9%,DMI 0.2%,聚氧乙烯油脂 5%,皂土油 38%,七水合硫酸镁 0.3%,丁基化羟基甲苯 0.01%,香料适量,加水至 100%,即可配制成为一种促进角质细胞增殖的药剂。

8 环孢菌素(Ciclosporin)^[12]

环孢菌素是一种免疫抑制药,它在生物体内的生物利用率很低,如果加入乳酸甘油酯 AXOL、DMI 等辅料后能控制药物的释放,促进它在生物体内的传输吸收,提高它的生物利用率。DMI 可以用于配制软胶囊、口服制剂、栓剂、乳剂等。其配比如表 1。

表 1 DMI 各剂型的辅料配比表

	胶囊/kg	口服制剂/kg	栓剂/kg	乳剂/g
环孢菌素	1.500	1.000	1.500	2.000
DMI	2.250	1.500	1.500	10.000
褐煤酸 103	2.500	3.000	1.000	-
Axol	C62 0.500	L61 1.000	L61 1.500	C62 40.000
Giluge1	MLG 1.000	MLG 1.000	CAO 0.500	ALM 20.000
三甘油醇-癸酸酯	至 12.000 升	蜀油 10.000	Witepsol 9.000	水 100.000

由以上一些例子说明,以 DMI 溶解药物和以 DMSO 或 N-吡咯烷酮作溶剂相比,药物的透皮吸收量

有较大的提高,如果在 DMI 中再加入少量极性物质(如十二烷基烟碱,乙醇等),则透皮性能更好。可以预计 DMI 在药物透皮吸收剂中的应用将会不断地得到扩展。

参考文献

- Lien EJ. Dipole moments and pharmacological activity of cyclic ureas, cyclic thiourea and N, N'-dimethyl-lated compounds. *J Med Chem*, 1968, 11: 214.
- 吴达俊,杨悟子.新溶剂 DMI 的特性及其在有机合成中的应用. *化学试剂*, 1994, (16): 235.
- JP04, 209, 704(1992).
- DE4, 327, 190(1994).
- Nitto Electric Industrial Co. Excipients for topical pharmaceuticals. JP58, 164, 520.
- Kinoshita, Takashi; Otsuka, Saburo; Tokuda, Shoichi; Ito, Yusuke. Pharmaceutical containing calcium antagonists for cardiac disorders. JP61, 33, 128.
- Kinoshita, Takashi; Ito, Yusuke; Otsuka, Saburo; Tokuda, Shoichi. Transdermal tapes containing calcium antagonists and absorption accelerators. JP61, 129, 140.
- Abe, Yoko; Satoh, Susumu; Hori, Mituhiko; Yamanake, Naoko. Composition for percutaneous administration. EP182, 635.
- Abe, Yoko; Satoh, Susumu; Hori, Mituhiko; Yamanake, Naoko. Pharmaceutical topical formulations containing 3-pyridyl alkanooates as transdermal absorption accelerators. JP62, 87, 527.
- Otsuka KK. Onitments base contg. 1, 3-dialkyl-2-imidazolidone-useful as solvent for medicament, esp. Steroid. EP137, 212.
- Granger, Stewart P.; Rawlings, Anthony V.; Scott, Ian R. Skin care compositions containing dimethyl imidazolidinone and ritinol or retinyl esters. US5, 536, 740.
- Stuchlik, Milan; Pavelek, Zdenek; Markovic, Lubos. Pharmaceutical preparation containing N-methylated cyclic undecapeptides. WO9405312.