

用人工膜预测药物经皮吸收的初步研究

姜晓虹^{1,2},傅红兴¹,金一¹,夏目秀视^{3,4},森本雍究^{3,4}(1.浙江大学药学院,浙江 杭州 310031;2.杭州师范学院医学院,浙江 杭州 310012;3.城西大学药学部,日本 坂户 0295;4.株式会社 TTS 技术研究所,日本 坂户 0295)

摘要:目的 用 BPJ-10 高分子材料制备的人工膜评价并预测药物透过皮肤的可行性。方法 选取 6 种模型药物测定药物在 BPJ-10 高分子材料制备的人工膜上的透过量,并与不同药物在人皮肤上的扩散理论透过曲线进行比较。结果 药物在 BPJ-10 高分子人工膜上的透过速度与人的皮肤上的扩散理论的透过速度相一致。结论 本研究中的高分子材料制备的人工膜在一定范围内可替代人皮的药物经皮吸收实验。

关键词:高分子材料;人工膜;经皮吸收

中图分类号:R943.43 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)04-0288-02

Preliminary study of drug percutaneous absorption using artificial membrane

JIANG Xiao hong^{1,2},FU Hong-xing¹,JIN Yi¹,Natsu me Hideshi^{3,4},Morimoto Yasumori^{3,4}(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 3100031, China; 2. School of Medicine, Hangzhou Normal College, Hangzhou 310012, China; 3. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saita ma 350-0295, Japan; 4. Research Institute of TTS Technology, Saita ma 350-0295, Japan)

ABSTRACT:OBJECTIVE To predict and evaluation the possibility of skin permeability of drug through the artificial membrane made of BPJ-10 polymer. **METHOD** Six model drugs were used. Detecting the content of drug through the BPJ-10 polymer membrane, and compare with the different drugs percutaneous absorption profile through human skin. **RESULTS** The velocity of drugs pass through the BPJ-10 polymer membrane was the same as drugs pass through the human skin. **CONCLUSION** The artificial membrane made of such polymer can takes the place of human skin in percutaneous absorption experiment in some area.

KEY WORDS: polymer; artificial membrane; percutaneous absorption

皮肤主要是由最外层的角质层在内的表皮、真皮、皮下组织等多层组成,而且膜中还存在着毛囊、汗腺、皮脂腺等附属器官^[1]。药物在人皮肤上的透过主要存在两种透过途径。即以溶解扩散理论为主的脂质通道(lipid pathway)和孔道理论为主的微孔通道(pore pathway)^[2,3]。药物的极性对经皮吸收有重要影响。

目前为止,我们对具有不同极性的各种药物用人皮进行了药物的经皮吸收实验,得到了如图 1 所示拟合曲线。

本研究中,我们选用 6 种不同物理化学性质的化合物为模型药物,用 BPJ-10 制备了人工膜研究了 4 种药物在人工膜上的透过性能,并与人皮上脂溶性和水溶性药物的皮肤透过的相关理论拟合的曲线进行比较,探讨了用人工膜预测药物皮肤透过性能的可行性,为在经皮给药系统的实验研究中用的人工膜的开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

BPJ-10 安替比林(antipyrine, ANP)、对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben, MP)、对羟基苯甲酸乙酯(ethylparaben, EP)、对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben, PP)、对羟基苯甲酸丁酯

(butylparaben, BP)、对羟基苯甲酸己酯(hexylparaben, HP)、四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)均购自日本和光纯药工业株式会社。

HPLC 系统为 Shimadzu LC-10AS; Shimadzu SPD-6A 紫外分光光度计; Shimadzu SCL-10A 系统控制器, CTO-10A 色谱柱恒温箱, SIL-10AXL 自动进样器, C-R6AS 数据处理机。

1.2 人工膜的制备

将高分子 BPJ-10 在 50℃ 条件下,溶解于 THF 溶液中,将该溶液用涂敷器涂敷在硬脂塑料薄膜上,膜厚度控制在 12 μm,制得的人工膜放置过夜,实验前再次测定膜厚度。

1.3 膜透过实验

将制得的膜夹在内径为 1.0 cm 硅胶背衬层中,并固定于有效扩散面积为 0.95 cm² 的横向扩散池中间进行透过实验,其中扩散池中放入药物的过饱和溶液,接受池中放入 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液,并进行搅拌。经时从接受池取样,再补加等量的缓冲液,待测样品中药物的浓度按表 2 中的条件,用 HPLC 测定膜透过量。

1.4 样品的测定方法

经过处理得到的样品中的药物含量,均用 HPLC 测定。

2 结果

2.1 在实验中使用的模型药物的理化参数如表 1 所示,对待测样品的 HPLC 的检测结果如表 2 所示。

表 1 实验中所用药物的物理化学性质

Tab 1 Physicochemical properties of drugs used in this experiment

drug	M. W.	Cw*	log Kow**	P
ANP	188.23	787.88	0.39	1.03×10^{-6}
MP	152.15	3.38	1.19	5.32×10^{-6}
EP	116.18	1.22	1.48	9.71×10^{-6}
PP	180.20	0.59	2.51	4.20×10^{-5}
BP	194.23	0.32	2.86	- - - -
HP	208.26	0.03	3.36	- - - -

注: Cw*: 为在 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中的溶解度 (mg/mL)

Note: Cw*: solubility in pH 7.4 phosphate buffer (mg/mL)

表 2 本实验中所用药物的 HPLC 含量测定

Tab 2 HPLC condition for analysis of drugs used in this experiment

drug	mobile phase*	detection (UV, nm)	flow rate (mL/min)	internal standard
ANP		35:65	256	0.8
MP		35:65	256	0.8
EP		35:65	256	0.8
PP		35:65	256	0.8
BP		35:65	256	0.8
HP		35:65	256	0.8

注*: 为乙腈:0.1%磷酸水溶液

Note*: acetonitrile:0.1%phosphoric acid solution

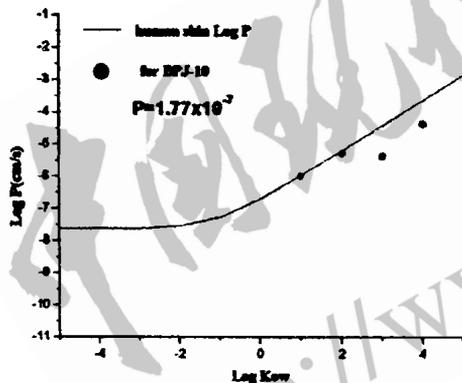


图 1 BPJ-10 膜药物透过系数与人皮肤的预测值之间的关系

Fig 1 Relationship between permeability coefficients of drugs for BPJ-10 membrane and predicted value for human skin

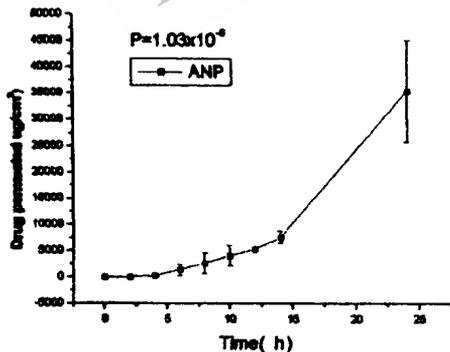


图 2 药物 ANP 的 BPJ-10 膜(12 μ m)经皮渗透曲线(n = 3)

Fig 2 Permeation profiles of ANP through BPJ-10 membrane (12 μ m) (n = 3)

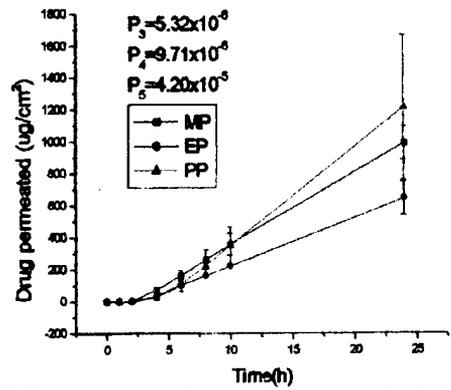


图 3 药物 MP,EP,PP 对 BPJ-10 膜(12 μ m)经皮渗透曲线(n = 3)

Fig 3 Permeation profiles of MP,EP,PP through BPJ-10 membrane (12 μ m) (n = 3)

3 讨论

图 1 表示的是本实验作者森本等用人皮肤对大量的脂溶性和水溶性药物进行经皮透过实验得到的药物透过速率与分配系数取对数后拟合的相关曲线。结果表明,脂溶性药物和水溶性药物的透过速率与分配系数之间存在如图 1 所示的关系。即水溶性药物的拟合部分在曲线的前一端,而脂溶性药物的拟合部分在曲线的后一端。

本实验我们对具有不同极性的六种药物考察了其膜透过性能。图 2,3 分别表示 ANP,MP,EP,PP 在 BPJ-10 人工膜的透过速率。由图可以看出 MP,EP,PP 在人工膜上有很好的透过性能成良好的线性关系,且滞留时间很短。而 ANP 的滞留时间长,药物的透过量不成线性关系。

表 1 中表示了 ANP,MP,EP,PP 的透过系数,用药物在人工膜上的透过速度计算透过系数与人皮肤上得到的拟合曲线图 1 进行比较,结果表明,四种药物在我们所制得的人工膜上的透过性能与人皮肤上得到的透有良好的相关性。对于 BP,HP 等脂溶性过高的药物的混悬液或过饱和溶液在实验中随透过时间的延长,发现有 BPJ-10 人工膜的破裂或溶解现象。说明 BPJ-10 人工膜不适合于对脂溶性过高的药物的透过。因此要使 BPJ-10 人工膜适合于更多药物的皮肤透过性能的预测,对膜的组成及其强度有待于进一步研究。本研究结果证明,在一定范围内 BPJ-10 人工膜可以替代人皮肤来预测某些药物的经皮透过性能。

参考文献

- [1] Barry BW, Dekker M. Dermatological Formulations [M], New York: 1983.
- [2] Hatanaka T, Oguchi M, Sugibayashi K *et al.* Chem Pharm [J]. Bull, 1991, 39:1802.
- [3] Morimoto Y, Hatanaka T, Oguchi M, Sugibayashi K, *et al.* S. P. T. Pharma. Sciences [J], 1992, 2:253.

收稿日期:2003-12-30