

促渗剂对氟比洛芬体外经皮渗透的影响

陈刚^{1,2}, 梁文权¹, 饶跃峰¹ (1. 浙江大学药学院药剂教研室, 杭州 310006; 2. 解放军第 113 医院, 浙江 宁波 315040)

摘要:目的 研究不同的促渗剂对氟比洛芬体外经皮渗透的促渗作用。方法 采用 TK-6A 型透皮扩散仪, 用人皮进行体外经皮渗透实验, 考察不同的促渗剂[二甲基亚砜、月桂醇、丙二醇、月桂氮苄酮(氮酮)、尿素、油酸]及其组合对氟比洛芬体外透皮吸收的促渗作用, 以 HPLC 法测定各时间点接受室中药物浓度, 求算透皮吸收的有关参数, 比较各促渗剂的促渗作用。结果 15% 二甲基亚砜、3% 氮酮、1% 尿素可使氟比洛芬经皮渗透速率分别提高 1.8, 1.5, 1.1 倍, 促渗剂联用取得的促渗效果更佳, 5% 油酸 + 20% 丙二醇 + 1% 尿素可使该药物的经皮渗透速率提高 6 倍。结论 单用促渗剂对氟比洛芬经皮渗透促渗效果有限, 促渗剂联合使用可以显著提高氟比洛芬经皮渗透速率。

关键词: 氟比洛芬; 促渗剂; 透皮吸收; 油酸; 尿素

中图分类号: R943.43 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)03-0212-03

Influence of penetration enhancers on permeation of flurbiprofen *in vitro*

CHEN Gang^{1,2}, LIANG Wen-quan¹, RAO Yue-feng¹ (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 2. 113th Hospital of PLA, Ningbo 315040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of different penetration enhancers on the permeation of flurbiprofen through human

skin in vitro. **METHODS** The enhancing effects of these enhancers on the skin permeation of flurbiprofen were evaluated using human cadaver skin on the modified Franz diffusion cells. HPLC method was established to determine the content of drug in receiver at specified time points. **RESULTS** The flux of flurbiprofen through human skin was enhanced by 1.8, 1.5 and 1.1 times by use of 15% dimethylsulfoxide, 3% Azone, 1% urea, respectively. The mixture of 5% oleic acid + 20% propylene glycol + 1% urea was found to be the most powerful penetration enhancers in this study. **CONCLUSION** The mixture use of enhancers, especially oleic acid, propylene glycol and urea, is found to be effective penetration enhancer for the skin permeation of flurbiprofen.

KEY WORDS: flurbiprofen; enhancers; transdermal absorption; oleic acid; urea

氟比洛芬(flurbiprofen)是一种新型的非甾体抗炎药物,临床主要用于肌肉、骨骼和关节疼痛及类风湿性关节炎等,亦有一定的解热作用^[1]。该药的常用制剂如片剂和滴眼剂在英、法、日、美等国家均已上市。虽然患者对该药较其同类药物如布洛芬等有较好的耐受性,其他不良反应也相对较低,但是其对胃肠道的刺激性等不良反应较大,且该药的消除半衰期短(约3.9h),需频繁给药^[2]。为避免上述存在问题,可采用经皮途径给药,它具有绕过肝脏首关效应、无胃肠道刺激、恒速给药等优点,目前,有关该药的局部制剂的研究已有报道^[3]。笔者考察了几种促渗剂对氟比洛芬的体外透皮的促渗作用,旨在为氟比洛芬经皮吸收制剂研究提供依据。

1 仪器与材料

Waters 高效液相色谱仪,Maxima820 色谱工作站;TK-6A 型透皮扩散池(S=2.8cm²,V=6.5mL,上海凯偕科技贸易公司);THZ-8Z 型恒温振荡器(上海实验仪器厂);离体人皮(成年男性胸部,浙江大学医学院解剖教研室);氟比洛芬(浙江大学药学院药剂教研室);甲醇和乙腈为色谱纯(上海化学试剂研究所);油酸(宁波生化制剂厂);水为纯化水;其它试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 HPLC 测定条件

色谱柱:HypersilODS-C₁₈(250mm×4.6mm,5μm,大连依利特科学仪器有限公司);流动相:乙腈-水-甲醇(45:55:1);流速:1.0mL·min⁻¹;柱温:35℃;检测波长:247nm;灵敏度:0.01AUFS;进样量:20μL。

2.2 标准曲线的制备

用流动相配制系列浓度(2.0, 10, 20, 40, 50, 60μg·mL⁻¹)的氟比洛芬对照液,按上述测定条件重复进样2次,以氟比洛芬的浓度C对峰面积A进行回归,得标准曲线方程:C=78267×10⁻⁶A-0.0581,r=0.9999,线性范围2~60μg·mL⁻¹,最低检测限0.1ng,(S/N=3)。用高、中、低三个浓度(n=3),得平均回收率为99.32%,平均日内差RSD为2.13%,平均日间差RSD为3.97%。

2.3 体外透皮试验

2.3.1 供给液的配制 取0.33mol·L⁻¹磷酸氢二钠85mL和0.33mol·L⁻¹磷酸二氢钾15mL混合,再加入0.9%氯化钠注射液2900mL,即得pH7.4的0.011mol·L⁻¹磷酸盐缓

冲液(PBS)。取适量该PBS,加入足量的氟比洛芬,37℃型恒温振荡过夜,使成饱和溶液后,待用。若pH有变动用氢氧化钠或盐酸调整。

2.3.2 离体皮肤制备和促渗剂预处理 取离体人皮肤于生理盐水中解冻,除去脂肪层,用生理盐水浸泡,轻轻振荡,每10min换一次生理盐水,30min后将皮肤固定于扩散池上,使角质层面向上,供给室分别加所要考察的各种促渗剂,接受室加入PBS液,置于37℃恒温水浴,并磁力搅拌(450r·min⁻¹),每30min更换一次PBS液,2h后用生理盐水洗除供给室中促渗剂,预处理完毕。不同促渗剂的组成见表1。

表1 本实验中所考察的不同促渗剂及其组合^[4]

Tab 1 The investigated enhancers and their mixtures in this study

促进剂及其组合
15% 二甲基亚砷
3% 氮酮
1% 尿素
5% 尿素
15% 的二甲基亚砷+1% 的月桂醇
5% 尿素+5% 油酸
20% 丙二醇+1% 的月桂醇
5% 油酸+20% 丙二醇
5% 油酸+20% 丙二醇+1% 尿素

2.3.3 透皮试验方法 在供给室中放入5mL供给液,接受室中装满接收液(pH7.4的PBS),恒温水浴(37℃),磁力搅拌器搅拌(450r·min⁻¹)。在设定时间点(2,4,6,8,10,12,24h)从接受池取样5mL并及时补充等体积同温接受液。样品用0.45μm的微孔滤膜过滤后,冷藏待测。

2.4 数据处理

透皮累积渗透量Q按下式计算:

$$Q_i = C_i V + \sum_{j=1}^{i-1} C_{i-j} \times V_i$$

式中V为扩散池体积,V_i为每次取样体积,C_i为第i次取样时接收液中的药物浓度。以累积渗透量Q对时间t作图,所得曲线的直线部分进行回归,求算药物的渗透速度J(μg·cm⁻¹·h⁻¹),即单位时间内药物透过单位面积的渗透量。采用Excel软件对数据进行配对t检验。

3 结果与讨论

本实验分别考察了下列促渗剂及促渗剂组合:15%二甲

基亚砷、3% 氮酮、1% 尿素、5% 尿素、15% 二甲基亚砷 + 1% 月桂醇、5% 尿素 + 5% 油酸、20% 丙二醇 + 1% 月桂醇、5% 油酸 + 20% 丙二醇、5% 油酸 + 20% 丙二醇 + 1% 尿素对氟比洛芬经皮透皮行为的影响,并与氟比洛芬在未经促渗剂预处理的空白皮肤上的渗透行为做比较,结果见图 1,2;表 1,2,3。

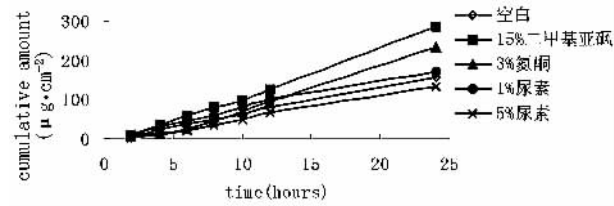


图 1 不同促透剂对氟比洛芬体外透皮的影响 (n = 5)
Fig 1 Penetration profiles of flurbiprofen through human skin with different enhancers (n = 5)

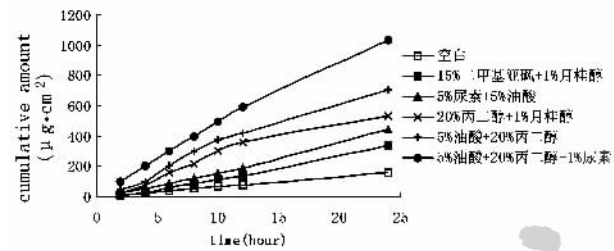


图 2 不同促透剂组合对氟比洛芬体外透皮的影响 (n = 5)
Fig 2 Penetration profiles of flurbiprofen through human skin with different enhancer mixtures (n = 5)

表 2 不同促渗剂作用下的氟比洛芬透皮渗透速率

促渗剂	渗透速率 J (μg · cm ⁻² · h ⁻¹)	促渗倍率 (ER)
空白	6.7 ± 2.8	1.0
15% 二甲基亚砷	12.2 ± 4.1	1.8
3% 氮酮	10.2 ± 2.9	1.5
1% 尿素	7.5 ± 3.3	1.1
5% 尿素	5.8 ± 2.1	0.87

表 3 不同促渗剂组合作用下的氟比洛芬透皮渗透速率

促渗剂	组合渗透速率 J (μg · cm ⁻² · h ⁻¹)	促渗倍率 (ER)
空白	6.7 ± 2.8	1.0
15% 二甲基亚砷 + 1% 月桂醇	14.3 ± 2.7	2.1
5% 尿素 + 5% 油酸	18.5 ± 3.1	2.8
20% 丙二醇 + 1% 月桂醇	19.2 ± 4.5	4.9
5% 油酸 + 20% 丙二醇	29.6 ± 2.2	4.4
5% 油酸 + 20% 丙二醇 + 1% 尿素	40.0 ± 3.6	6.0

由图 1 和表 2 可知,二甲基亚砷、氮酮、尿素对氟比洛芬透皮吸收有一定的促进作用,15% 二甲基亚砷、3% 氮酮、1% 尿素可使氟比洛芬经皮渗透速率分别提高 1.8,1.5,1.1 倍,但是,总的来说,单一使用一种促渗剂,促渗效果不是很理想,5% 尿素对氟比洛芬经皮渗透还显示了一定的抑制作用。另外,实验还研究了 5% 油酸、20% 丙二醇、1% 月桂醇对氟比洛芬的经皮渗透速率,分别提高了 1.9,1.6,1.4 倍,效果均不理想。由图 2 和表 3 可知,几种促渗剂联合使用的促渗效果明显 (P < 0.01) 优于用单一的促渗剂,15% 二甲基亚砷 + 1% 月桂醇、5% 尿素 + 5% 油酸、20% 丙二醇 + 1% 月桂醇、5% 油酸 + 20% 丙二醇可使氟比洛芬经皮渗透速率分别提高 2.1,2.8,4.9,4.4,5% 油酸 + 20% 丙二醇 + 1% 尿素三种促渗剂联合的促渗效果最佳,能使氟比洛芬经皮渗透速率提高 6 倍。

在经皮吸收制剂的研究中,很多单一的促渗剂都难以达到理想的促渗效果,促渗剂的联用,包括物理促渗手段与化学促渗剂的联用,已经成为经皮吸收制剂开发的一种趋势^[5,6]。本研究中,油酸对氟比洛芬有明显的促渗作用,它的不饱和脂肪链能打断角质层细胞间类脂的有序排列,而低浓度的尿素能增加角质层的水化作用,增加类脂的流动性,增大扩散途径,此外,由于氟比洛芬水溶性较差,丙二醇可增加氟比洛芬在皮肤角质层中溶解度,促进药物从水相向角质层的分配,从而进一步加强氟比洛芬的透皮作用。正是以上几种不同的促渗机理,在几种促渗剂联用时发挥协同作用,有效的促进了药物的经皮吸收。这也为研究氟比洛芬透皮制剂提供了较好的理论基础。有关氟比洛芬的体内透皮吸收行为还有待进一步研究。

参考文献

[1] Reynolds JEF. Martindale, The Extra Pharmacopoeia[M]. London: The Royal Pharmaceutical Society, 1996 (31), 47.
[2] Heyneman C A, Lawless-Liday C, Wall G C. Oral versus topical NSAID in rheumatic disease[J]. Drugs, 2000, 60:555-574.
[3] Fang J Y, Hwang T L, Leu Y L. Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels[J]. J Controlled Release, 2003, 50: 313-325.
[4] 梁文权. 经皮给药新剂型[M]//陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 361 - 370.
[5] Samir Mitragotri. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery[J]. Pharm Res, 2000, 17: 1354-1359.
[6] Finnin B C, Morgan T M. Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential[J]. J Pharm Sci, 1999, 88: 955-959.

收稿日期:2005-05-17