

# 吲哚美辛亚微乳胶药动学及体内外相关性研究

赵玉姣<sup>1,2</sup>, 姚瑶<sup>3</sup>, 张海龙<sup>3</sup>, 吴翠芳<sup>1</sup>, 邓珍珍<sup>1</sup>, 王胜峰<sup>1,3\*</sup> (1.中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013; 2.广州朗圣药业有限公司, 广州 510670; 3.中南大学湘雅药学院, 长沙 410013)

**摘要:** 目的 研究吲哚美辛(indomethacin, IMC)亚微乳胶在兔体内的药动学, 评价其生物利用度和经皮渗透性行为的体内外相关性。方法 采用改良 Franz 扩散池法, 以 SD 大鼠腹部皮肤进行体外经皮渗透性实验。以家兔为实验动物, 两侧腹部去毛涂抹亚微乳胶或市售普通乳膏 10 g(相当于 IMC 100 mg), 不同时间点心脏取血, 用高效液相色谱法测定 IMC 的血药浓度。采用反卷积积分法对体外经皮渗透数据和体内药动学数据进行体内外相关性研究。结果 IMC 亚微乳胶体外 24 h 累积经皮渗透量是市售 IMC 普通乳膏的 2 倍; 经皮给药后, 与市售 IMC 普通乳膏相比, IMC 亚微乳胶的  $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  均无显著性差异;  $AUC_{0-24}$  和  $AUC_{0-\infty}$  均为市售 IMC 普通乳膏的 2 倍。IMC 亚微乳胶体内外相关性系数  $r=0.930$ 。结论 与市售 IMC 普通乳膏相比, IMC 亚微乳胶能够增加 IMC 渗透入血量, 提高 IMC 的相对生物利用度, 且其体内外经皮渗透行为具有良好的体内外相关性。

**关键词:** 吲哚美辛; 亚微乳胶; 药动学; 生物利用度; 体内外相关性

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)01-0031-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.007

引用本文: 赵玉姣, 姚瑶, 张海龙, 等. 吲哚美辛亚微乳胶药动学及体内外相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 31-35.

## Pharmacokinetics and Correlation Between *in Vivo* and *in Vitro* Transdermal Penetration of Indomethacin Submicron Emulsion Gel

ZHAO Yujiao<sup>1,2</sup>, YAO Yao<sup>3</sup>, ZHANG Hailong<sup>3</sup>, WU Cuifang<sup>1</sup>, DENG Zhenzhen<sup>1</sup>, WANG Shengfeng<sup>1,3\*</sup> (1.Department of Pharmacy, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 2.Regenex Pharmaceuticals Ltd., Guangzhou 510670, China; 3.Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the pharmacokinetics of indomethacin(IMC) submicron emulsion gel in rabbits and evaluate its bioavailability and correlation between *in vivo* and *in vitro* transdermal penetration. **METHODS** A modified Franz diffusion cell method was used to test the transdermal penetration of IMC submicron emulsion gel on SD rat abdominal skin. A single dose of 10 g (equivalent to IMC 100 mg) submicron emulsion gel or commercial IMC cream was laid on abdominal skin of rabbit on both sides for an area of 40 cm<sup>2</sup>. Blood samples were collected from heart at predetermined time points and plasma concentration was determined by HPLC-UV. Deconvolution method was used to study the correlation between *in vitro* transdermal penetration data and *in vivo* pharmacokinetic data. **RESULTS** The cumulative transdermal permeation amount of IMC submicron emulsion gel *in vitro* for 24 h was twice that of the commercial IMC cream. Compared with the commercial IMC cream, the  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  had no significant differences, the  $AUC_{0-24}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of IMC submicron emulsion gel was about twice that of the commercial indomethacin cream. The *in vitro* and *in vivo* correlation coefficient of IMC submicron emulsion gel was 0.930. **CONCLUSION** Compared with the commercial IMC cream, IMC submicron emulsion gel can increase the amount of IMC penetrated into blood, improve the bioavailability of IMC, and the correlation between *in vivo* and *in vitro* transdermal penetration is good.

**KEYWORDS:** indomethacin; submicron emulsion gel; pharmacokinetics; bioavailability; correlation between *in vivo* and *in vitro*

吲哚美辛(indomethacin, IMC), 又称消炎痛, 是广泛应用于临床的溶解度极小的强效非甾体抗炎药物(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs), 结构式见图 1。IMC 通过抑制体内前列腺素合成而产生解热镇痛及消炎作用, 常用于治疗各类风湿性、类风湿性关节炎、肾小球炎、巴特综合征、直立低血压、痛经、偏头痛、胆绞痛、

各种肿瘤发热、非特异性低热、眼科疾患、泌尿系统及儿科疾病等<sup>[1]</sup>。除抗炎作用外, IMC 对夏季蚊虫叮咬、冬季皮肤干燥及荨麻疹等引起的皮肤瘙痒症非常有效<sup>[2]</sup>。IMC 口服给药易发生胃肠道刺激和中枢神经系统不良反应, 发生率高达 35%~50%, 约 20%需停药, 使其应用受到限制<sup>[3-4]</sup>。非胃肠道给药一经皮给药系统(transdermal drug

基金项目: 湖南省卫生计生委科研项目(B20180636)

作者简介: 赵玉姣, 女, 硕士 Tel: (0731)88618458 E-mail: 44526490@qq.com \*通信作者: 王胜峰, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0731)88618458 E-mail: sunfeelwang@126.com

delivery systems, TDDS)被认为是 IMC 等 NSAIDS 药物最理想的给药途径<sup>[5-6]</sup>。目前 IMC 在 TDDS 的市售剂型主要是乳膏、凝胶或贴片等。由于 IMC 溶解度小,普通乳膏和凝胶中需加入醇类促进其溶解,但长期放置过程中由于醇类挥发,药物易析出,而导致药效降低。因此,制备载药量高且长期放置过程中不易析出药物晶体、具有较好皮肤穿透能力的 IMC TDDS,是目前 IMC 经皮制剂的研究重点和难点。亚微乳由于具有粒径较小易于渗透,与皮肤组织亲和力高,乳化剂用量较低,对皮肤刺激性小,载药量高,能提高药物稳定性等特点,在 TDDS 中逐步得到应用<sup>[6-9]</sup>。

本实验采用亚微乳联合凝胶技术,选择合适的油相溶解 IMC,将其制备成粒径<500 nm 的亚微乳,使其能够迅速通过角质层,增加经皮吸收速率,并将亚微乳载入水性凝胶基质中,有利于药物的涂抹和释放,提高患者的顺应性。通过兔体内药动学研究评价 IMC 亚微乳的体内药动学行为并建立其与体外经皮渗透性的相关性,以期 NSAIDS TDDS 的开发和质量评价提供依据。

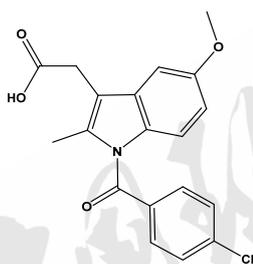


图 1 吲哚美辛结构式  
Fig. 1 Structure of indomethacin

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

SHIMADZU LC-2010AHT 型高效液相色谱仪(日本岛津); Zetasizer NANO ZS90 型纳米粒径仪(英国马尔文公司); IKA T25 高速剪切机(德国 IKA); EF-C3 高压均质机(加拿大 AVESTIN 公司); TGL-16M 冷冻高速离心机(长沙英泰仪器仪表有限公司); TDD-5M 多管低速离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司); PHS-25 数字式 pH 计(上海日岛科学仪器有限公司); Tecnai G2 20 型透射电子显微镜(FEI 公司)。

### 1.2 试剂

IMC 原料药(石家庄制药集团,批号: 160510; 纯度: 97%); IMC 对照品(中国药品生物制品检定所,批号: 100258-200904; 纯度: 99%); 尼泊金

丁酯(郑州鑫凯化工产品有限公司,批号: 20150211,纯度: 99%); 卵磷脂 E80(Lipoid GmbH Germany); 中链甘油三酯(medium chain triglycerides, MCT, 铁岭北亚药用油有限公司); 脱氧胆酸钠(国药集团化学试剂有限公司); 甘油(湖南汇虹试剂有限公司); 卡波姆 934(北京海润会友精细化工厂); IMC 普通乳膏(沈阳华益制药有限公司,批号: 20160101; 规格: 1%)。

### 1.3 动物

健康成年家兔,♂,中南大学实验动物中心提供,体质量 2.5~3.0 kg,许可证号: SCXK(湘)2015-0004,合格证号: 43608300000418。

## 2 方法与结果

### 2.1 IMC 亚微乳的制备

卵磷脂 0.25 g, MCT 1.50 g, 85 °C 水浴加热溶解完全,加入 0.10 g IMC 搅拌溶解分散均匀得油相;另取脱氧胆酸钠 0.15 g,丙二醇 0.50 g,加水溶解,置 85 °C 水浴中加热使溶解完全,得水相;将水相加入油相中,高速剪切 10 min(10 000~15 000 r·min<sup>-1</sup>),得初乳;初乳用高压均质机均质 10~15 次(10 000~15 000 psi),得平均粒径为 100~200 nm 的 IMC 亚微乳;另配制 2%卡波姆 934 溶液,三乙醇胺调节 pH 至 6~7,将亚微乳与凝胶基质混合均匀,即得载药量为 1%的 IMC 亚微乳胶。

### 2.2 IMC 亚微乳胶的表征

按中国药典 2015 年版通则 0631-pH 值测定法,直接测定亚微乳样品 pH 值,亚微乳胶加水稀释超声分散均匀后测定 pH 值。所测样品均接近中性,对皮肤刺激性小。亚微乳或亚微乳胶样品加水稀释 100 倍超声分散均匀后用马尔文粒径仪测定其平均粒径(MD)、多分散指数(PDI)、Zeta 电位。亚微乳及亚微乳胶样品甲醇超声破乳定容,用 HPLC-UV 测定 IMC 的含量。表征结果见表 1。另取亚微乳胶样品少许,使其黏附于铜网表面,干燥器中静置晾干后,置于透射电子显微镜样品台,观察成像,见图 2。

表 1 IMC 亚微乳和亚微乳胶表征结果(n=3)

Tab. 1 The characterization of IMC submicron emulsion and submicron emulsion gel(n=3)

表征	亚微乳	亚微乳胶
pH	6.98±0.13	6.86±0.24
MD/nm	140.47±11.01	212.37±8.81
PDI	0.18±0.02	0.28±0.02
Zeta/mV	-44.47±3.70	-43.43±1.63
含量/%	100.25±0.39	99.93±1.28

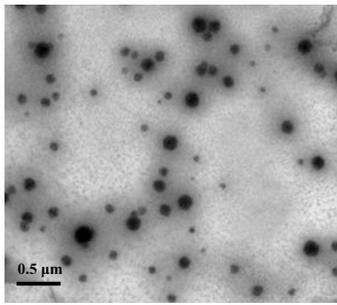


图2 IMC亚微乳胶透射电镜图

Fig. 2 TEM figure of IMC submicron emulsion gel

### 2.3 IMC亚微乳胶的体外经皮渗透性试验<sup>[10]</sup>

将处理好的鼠皮固定在改良的 Franz 立式扩散池的接收池和供给池之间, 角质层面朝上。分别称取 IMC 亚微乳胶和市售 IMC 乳膏 0.5 g 均匀涂抹在皮肤上, pH 7.4 磷酸盐缓冲溶液作为接收液, 体积 6.5 mL, (37±0.2)°C 恒温水浴, 200 r·min<sup>-1</sup> 恒速搅拌。分别于 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 各取样 2 mL, 同时补充等量同温空白接收液; 立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, HPLC 进样分析, 计算 IMC 浓度。按  $Q_n = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$  计算药物的累积渗透量  $Q$ , 式中  $C_n$ : 第  $n$  个取样点接收液中药物浓度;  $C_i$ : 第  $n-1$  个取样点接收液中药物浓度;  $V$ : 接收池容积;  $V_i$ : 取样体积;  $A$ : 皮肤有效扩散面积(3.14 cm<sup>2</sup>)。结果显示, 亚微乳胶中 IMC 的 24 h 累积透过量为市售 IMC 普通乳膏中 IMC 累积透过量的 2 倍, 表明 IMC 亚微乳胶的透皮效果优于市售 IMC 普通乳膏, 见表 2。

表2 IMC亚微乳和亚微乳胶的体外经皮渗透量(n=6)

Tab. 2 Cumulative transdermal permeation amount of IMC submicron emulsion and submicron emulsion gel(n=6)

时间/h	普通乳膏/μg·cm <sup>-2</sup>	亚微乳胶/μg·cm <sup>-2</sup>
0.5	7.23±5.89	10.63±5.89
1	25.08±8.34	34.12±11.41
2	53.98±21.80	74.03±22.92
2.5	83.17±30.25	97.82±31.67
3	94.72±37.38	133.02±40.75
4	133.45±53.79	186.00±67.66
6	182.91±68.38	256.44±90.12
8	275.27±93.24	384.10±144.15
10	290.25±79.18	504.50±90.12
12	364.79±83.94	534.63±206.47
24	653.75±48.95	1 311.38±126.83

### 2.4 IMC亚微乳胶在兔体内的药动学研究

**2.4.1 给药方案及家兔血样采集** 健康成年家兔 12 只, 随机分配成 2 组(亚微乳胶组、市售普通乳膏组), 每组 6 只, 家兔两侧腹部剃去毛发, 面积

约 40 cm<sup>2</sup>(4 cm×5 cm×2=40 cm<sup>2</sup>)。实验前禁食 12 h, 自由饮水。分别给予亚微乳胶和普通乳膏 10 g(相当于 IMC 100 mg), 给药前和给药后 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 于心脏取血, 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min, 取血浆于-20 °C 保存。

### 2.4.2 家兔血样测定方法的建立

**2.4.2.1 血浆样品处理方法** 精密吸取空白血浆 500 μL, 加入内标尼泊金丁酯溶液 20 μL (10.0 μg·mL<sup>-1</sup>), 加入 10% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液 200 μL, 涡旋 1 min。加入乙酸乙酯 2.5 mL, 涡旋 2 min。所得溶液 3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min, 吸取上清液 40 °C 氮气吹干, 加 100 μL 甲醇复溶, 20 μL 进样分析。

**2.4.2.2 色谱条件及系统适用性试验** 依力特 Hypersil C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×200 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-0.05% 磷酸水溶液(70 : 30), 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温: 40 °C, 检测波长 260 nm, 进样量: 20 μL。分别将处理后的空白血浆样品、空白血浆加药物样品、给药后家兔血样按上述色谱条件进样分析, 见图 3。在该色谱条件下, 内源性杂质对 IMC 与内标无影响, IMC 保留时间约为 10.0 min, 内标保留时间约为 6.0 min。

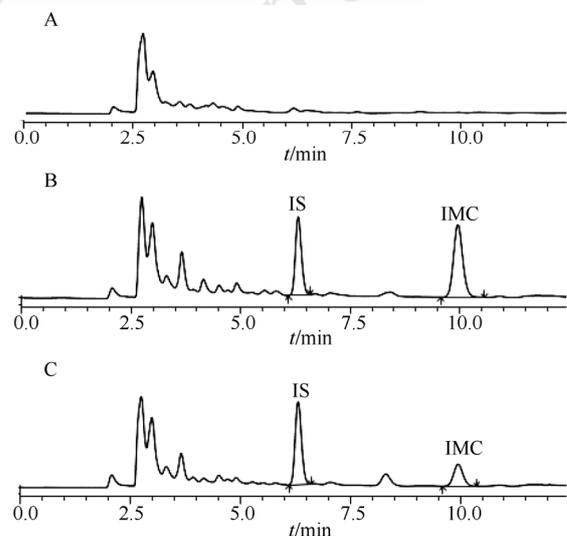


图3 高效液相色谱图

A-空白血浆; B-空白血浆+IMC+内标; C-给药后兔血样。

Fig. 3 HPLC chromatograms

A-blank plasma; B-blank plasma+IMC+internal standard; C-rabbit blood sample after administered IMC submicron emulsion gel.

**2.4.2.3 标准曲线及定量下限** 用空白血浆配制系列 IMC 浓度(0.02, 0.05, 0.10, 0.20, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00 μg·mL<sup>-1</sup>)的标准血浆溶液, 按“2.4.2.1”项下方法处理并按“2.4.2.2”项下色谱条件进样分

析, 以 IMC 与内标的峰面积比(Y)与血药浓度(X)进行线性回归。得回归方程为:  $Y=0.0013X+0.1258$  ( $r=0.9989$ ), 血浆中 IMC 在  $0.02\sim 5.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  内与峰面积比线性良好, 最低定量浓度为  $0.02\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $S/N>10$ )。

**2.4.2.4 提取回收率** 用空白血浆配制浓度为  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 血浆样品各 5 份, 按“2.4.2.1”项下方法处理, 并按“2.4.2.2”项下色谱条件进样分析; 另用甲醇配制  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 溶液各 5 份, 加入内标  $20\ \mu\text{L}$  并按“2.4.2.2”项下色谱条件进样分析, 记录 IMC 和内标的色谱峰面积; 血浆样品峰面积与同浓度的标准溶液峰面积比值即回收率。低、中、高浓度 IMC 的平均提取回收率分别为  $(86.91\pm 5.87)\%$ ,  $(84.70\pm 1.68)\%$ ,  $(89.02\pm 3.64)\%$ , RSD( $n=15$ ) 为  $6.46\%$ , 内标的提取回收率为  $(77.64\pm 5.11)\%$ , RSD( $n=15$ ) 为  $6.57\%$ , 表明回收率较高, 且测定数据精密, 可重复, 符合生物样品测定要求。

**2.4.2.5 准确度与精密度** 配制  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 血浆样品各 5 份, 按“2.4.2.1”项下方法平行操作, 根据标准曲线计算浓度, 连续测定 3 d, 计算准确度及日内、日间精密度, 测定结果见表 3。低、中、高浓度的血浆样品中 IMC 日内、日间 RSD 均  $<15\%$ , 准确度在  $85\%\sim 115\%$  内, 符合生物样品测试的方法学要求。

表 3 血浆样本中 IMC 准确度与精密度

Tab. 3 Accuracy and precision of IMC in plasma

待测物	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内( $n=5$ )			日间( $n=15$ )		
		均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/ %	RSD/ %	均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/ %	RSD/ %
IMC	0.05	0.05	96.08	5.44	0.05	95.90	4.70
	0.50	0.49	98.27	4.56	0.48	95.70	3.17
	2.00	2.06	103.19	2.84	2.01	100.2	3.53

**2.4.2.6 稳定性** 处理液稳定性: 将  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 血浆样本按“2.4.2.1”项下方法处理, 得到血浆样品处理液, 室温放置 0, 24 h 后进样分析, 考察样品在进样瓶中的稳定性。结果见表 4, 低、中、高浓度的血浆样本处理液室温放置 24 h 稳定。

表 4 IMC 的稳定性

Tab. 4 Stability of IMC

浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	室温放置 24 h		-20 °C 冻存 30 d		冻融 3 次	
	均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/%	均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/%	均值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	准确度/%
0.05	$0.05\pm 0.03$	95.0	$0.05\pm 0.02$	100.0	$0.05\pm 0.01$	97.0
0.50	$0.49\pm 0.17$	99.0	$0.51\pm 0.13$	101.0	$0.49\pm 0.23$	99.0
2.00	$1.99\pm 0.33$	99.8	$2.00\pm 0.17$	100.1	$1.99\pm 0.18$	99.5

**3 次冻融循环稳定性:** 将  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 血浆样本置于  $-20\ ^\circ\text{C}$  中冷冻 3 d 后, 室温解冻, 如此反复 3 次冻融和解冻过程, 然后按“2.4.2.1”项下方法处理, 并按“2.4.2.2”项下色谱条件进样分析, 考察血浆样本冻融稳定性, 结果见表 4。结果表明, 低、中、高浓度的血浆样本反复冻融 3 次稳定。

**长期稳定性:** 将  $0.05, 0.50, 2.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 IMC 血浆样本置于  $-20\ ^\circ\text{C}$  中贮存, 于第 30 天取出, 然后按“2.4.2.1”项下方法处理, 并按“2.4.2.2”项下色谱条件进样分析, 考察血浆样本长期贮存稳定性, 结果见表 4。结果表明, 低、中、高浓度的血浆样本  $-20\ ^\circ\text{C}$  放置 30 d 稳定。

**2.4.3 家兔体内药动学研究** 将 IMC 亚微乳剂及市售 IMC 普通乳膏家兔经皮给药后体内血药浓度绘制药时曲线见图 4。用 DAS 3.0 处理药动学数据, 得到各药动学参数见表 5。对主要药动学参数分别作独立样本  $t$  检验,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ ,  $K$ ,  $t_{1/2}$  差异不具有统计学意义 ( $P>0.05$ )。IMC 亚微乳剂的  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  均为市售 IMC 乳膏的 2 倍, 且 24 h 时 IMC 亚微乳剂组中 IMC 浓度仍高于市售 IMC 普通乳膏组。说明将 IMC 制成亚微乳剂后可以增加 IMC 经皮渗透量, 即吸收入血的药物量增加, 而不改变 IMC 经皮吸收、代谢和排泄的速度, 相对生物利用度提高 2 倍。

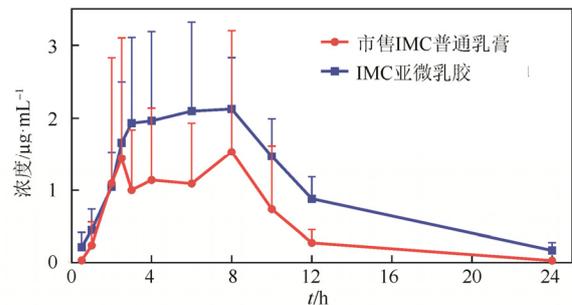


图 4 IMC 亚微乳剂及市售 IMC 普通乳膏家兔经皮给药后体内血药浓度-时间曲线 ( $n=6$ )

Fig. 4 Plasma concentration-time curve of IMC in rabbits after single transdermal administration of submicron emulsion gel or commercial IMC cream ( $n=6$ )

表5 IMC亚微乳胶及市售IMC普通乳膏的药动学参数对比( $n=6$ )

Tab. 5 The comparison of the pharmacokinetic parameters between IMC submicron emulsion gel and commercial IMC cream( $n=6$ )

参数	IMC 亚微乳胶	市售 IMC 普通乳膏
$C_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.57±0.89	2.44±1.86
$T_{max}/\text{h}$	5.25±2.44	5.25±3.01
$t_{1/2}/\text{h}$	4.70±1.46	7.32±5.69
$K/\text{h}^{-1}$	0.16±0.06	0.15±0.09
$\text{AUC}_{0-24}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	25.02±8.57 <sup>1)</sup>	12.97±8.10
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	26.29±8.95 <sup>1)</sup>	13.11±8.09

注: <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.5 IMC亚微乳胶兔体内外相关性研究

采用反卷积法(Deconvolution)对体外经皮渗透数据和体内药动学数据进行体内外相关性研究。累积经皮渗透量以 $Q_n$ 表示,体内吸收则以各个时间点的AUC表示,各个时间点的AUC占 $\text{AUC}_{last}$ 的百分数用Fraction Input( $R$ )表示。以体外累积渗透量占总渗透量的百分数 $Q(\%)$ 为因变量 $Y$ , Fraction Input( $R$ )为自变量 $X$ ,进行线性回归,得回归方程为 $Y=0.7667X-0.9184(r=0.930)$ 。当自由度 $d_f=9$ 时,临界值 $r_{9,0.01}=0.735$ , $r>r_{9,0.01}$ ,表明IMC亚微乳胶体外透皮与体内吸收具有良好的相关性。

## 3 讨论

IMC为难溶性NSAIDS,本研究将其制备成粒径可控的亚微乳胶剂,不仅可以增加药物溶解度,避免药物析晶,且水性凝胶基质易于涂抹,不油腻,可以增加患者顺应性。

药动学研究发现IMC亚微乳胶与市售IMC普通乳膏的 $C_{max}$ , $T_{max}$ , $K$ , $t_{1/2}$ 没有显著性差异,而 $\text{AUC}_{0-24}$ , $\text{AUC}_{0-\infty}$ 具有显著性差异,说明剂型的改变不影响IMC体内的药动学过程,药物经皮渗透是决定IMC生物利用度的关键因素。IMC亚微乳胶的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 是市售IMC普通乳膏的200.6%,生物利用度增加,可能是因为亚微乳的粒径小易透过皮肤,同时亚微乳胶体系增加了皮肤的通透性<sup>[11]</sup>。本研究在活体动物水平说明亚微乳胶可以增加IMC经皮渗透量,这说明亚微乳胶剂是一种有潜力的增加NSAIDS经皮渗透性从而降低不良反应的手段。

IMC的脂溶性强,文献报道<sup>[12-13]</sup>IMC透皮给药后可在皮肤角质层中形成储库,再缓慢释放入血,导致药时曲线的双峰现象。IMC亚微乳胶透皮速度快,皮肤滞留的储库效应相对市售普通软膏较弱,从而双峰现象较市售软膏没那么明显,导致其 $t_{1/2}$ 略为缩短,但没有显著性差异。

目前,对于亚微乳胶等新型TDDS的体外经

皮渗透性研究较多,而体内和体内外相关性研究较少,而体外研究采用的是离体皮肤,其可靠性有待验证。因此,建立和评价体内外相关性,从而依据体外数据预测其体内行为是非常有必要的<sup>[14]</sup>。反卷积法是一种不需要进行房室模型拟合,直接用数学方法以真实的药动学数据计算体内输入函数的数学计算方法<sup>[15-16]</sup>。本研究将其应用于IMC亚微乳胶的体外经皮渗透性实验和体内药动学相关性研究中,结果表明IMC亚微乳胶的体内外相关性良好,说明可以用体外经皮渗透性实验预测IMC亚微乳胶的体内药动学行为,为NSAIDS的TDDS的开发和质量评价提供参考。

## REFERENCES

- [1] FAN C, ZHANG M H, WANG C X. Mechanism of action of non-steroidal analgesic anti-inflammatory drugs [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2003, 23(2): 107-108.
- [2] ZHANG X J. Indomethacin new use and indomethacin external use in the treatment of pruritus: China, 1543947 [P]. 20030904.
- [3] YOU S Z. Indomethacin clinical adverse reaction and prevention [J]. J Mod Med Health(现代医药卫生), 2007, 23(9): 1330-1331.
- [4] ROSTOM A, DUBE C, Dube, WELLS G A, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, 4(1): 101-103.
- [5] ZUO J, DU L, LI M, et al. Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. Int J Pharm, 2014, 466(1/2): 76-82.
- [6] ELLEITHY E S, IBRAHIM H K, SOROUR R M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of indomethacin nanoemulsion as a transdermal delivery system [J]. Drug Deliv, 2015, 22(8): 1010-1017.
- [7] EI MAGHRABY G M, ARAFA M F, OSMAN M A. Microemulsion for simultaneous transdermal delivery of benzocaine and indomethacin: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(12): 1637-1644.
- [8] KWASIGROCH B, ESCRIBANO E, MORAN M D C, et al. Oil-in-water nanoemulsions are suitable for carrying hydrophobic compounds: Indomethacin as a model of anti-inflammatory drug [J]. Int J Pharm, 2016, 515(1-2): 749-756.
- [9] MCCLEMENTS D J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities [J]. Soft Matter, 2012, 8(6): 1719-1729.
- [10] ZHAO Y J, YAO Y, DING Y F, et al. Determination of IMC-submicron emulsion gel content by HPLC and evaluation of the drug transdermal permeation *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(11): 921-924.
- [11] SCHWARZ J, WEISSPAPIR M, FRIEDMAN D. Enhanced transdermal delivery of diazepam by submicron emulsion (sme) creams [J]. Pharm Res, 1995, 12(5): 687-692.
- [12] GOOSEN C, PLESSIS J D, MÜLLER D G, et al. Correlation between physicochemical characteristics, pharmacokinetic properties and transdermal absorption of NSAID's [J]. Int J Pharm, 1998, 163(1/2): 203-209.
- [13] EL-LEITHY E S, IBRAHIM H K, SOROUR R M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of indomethacin nanoemulsion as a transdermal delivery system [J]. Drug Deliv, 2015, 22(8): 1010-1017.
- [14] MOHAMMED D, MATTS P J, HADGRAFT J, et al. *In vitro-in vivo* correlation in skin permeation [J]. Pharm Res, 2014, 31(2): 394-400.
- [15] MARGOLSKEE A, DARWICH A S, GALETIN A, et al. Deconvolution and IVIVC: Exploring the role of rate-limiting conditions [J]. AAPS J, 2016, 18(2): 321-332.
- [16] KESISOGLOU F, XIA B, AGRAWAL N G. Comparison of deconvolution-based and absorption modeling IVIVC for extended release formulations of a BCS III drug development candidate [J]. AAPS J, 2015, 17(6): 1492-1500.

收稿日期: 2018-03-14

(本文责编: 曹粤锋)