

吲哚美辛锌软膏的透皮吸收研究

孙伟张 景 莉 曾仁杰
(成都军区总医院 成都 610083)

摘要 本文研究了吲哚美辛锌软膏的家兔相对生物利用度。实验证实,其 C_{max} 为 $5.91\mu\text{g/ml}$ 。 T_{max} 为 2.65h,相对生物利用度为 127.25%。且体内血药浓度较平稳,有着一定的临床意义。

关键词 吲哚美辛;吲哚美辛锌;透皮吸收;相对生物利用度

吲哚美辛作为一种非甾体类消炎镇痛药,其抗炎镇痛效果显著,但对胃肠道及中枢神经系统的副作用较大^[1]。为此,有人以改变剂型和给药途径来减少副作用。药理研究已证实,吲哚美辛贴膏剂对小鼠、大鼠均有明显的抗炎镇痛作用^[2],其局部药物浓度比其静注、口服及直肠给药药物浓度要高几十倍甚至几百倍^[3]。锌具有抗溃疡活性,同时亦具有抗炎效果。根据国外报道^[4],制备了吲哚美辛锌软膏,并以吲哚美辛为对照,进行其透皮吸收研究。

一、仪器与材料

DV-70 型可见紫外分光光度计(美国 Back-man 公司);ZD-2 型调速多有振荡器(江苏环保仪器厂);吲哚美辛(上海第十七制药厂,批号 900106);吲哚美辛锌(本实验室提供);4%吲哚美辛软膏、4%吲哚美辛锌软膏(均为 W/O,自制)

二、实验方法与结果

(一)吲哚美辛在血清中标准曲线的绘制
精密称取吲哚美辛 5mg,用无水乙醇溶解并稀释至 100ml,吸取血清 1.0ml,血样经 37℃保温 1h,3000rpm 离心,分别加入 0、20、40、80、120、160、200 μl 的标准溶液,用 10ml 乙醚萃取 2 次,每次于振荡器上振荡 5min,静置分离,合并提取液。于 50℃的水浴上挥去乙醚,残渣加无水乙醇 5ml 溶解,于 318nm 处测其吸收度。得标准曲线方程:

$$A = 1.089 \times 10^{-3} + 1.1849 \times 10^{-3}C (n =$$

$$6 \quad \gamma = 0.9997)$$

(二)图谱扫描

取吲哚美辛与吲哚美辛锌适量,用甲醇配成 $50\mu\text{g/ml}$ 溶液,用 DV-70 型分光光度计在 200~400nm 波长范围内扫描,得两者相同吸收光谱,如图 1,故以吲哚美辛来计算吲哚美辛锌浓度,每 100mg 吲哚美辛相当于 112mg 吲哚美辛锌。

(三)家兔体内血药浓度的测定

取体重为 2.5kg 左右家兔 12 只,随机分成 2 组,前一天用脱毛剂脱去家兔背部脊柱两侧的兔毛,将软膏涂布于 $8 \times 12\text{cm}$ 的油纸上,贴于皮肤上并固定,剂量为 2g 软膏,用药前耳静脉取空白血。给药后于 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及 24h 定时取血,分离血清,照标准曲线项下用 10ml 乙醚萃取 2 次起操作,测定两种药物浓度。

(四)两种软膏的主要药物动力学参数及生物利用度

两种软膏的血药浓度—时间曲线见图 2。

两种软膏的主要药物动力学参数见附表。

三、讨论

(一)实验结果表明,吲哚美辛锌软膏在体内的血药浓度较高,达峰时间早,其生物利用度相对于吲哚美辛为 127.45%。说明锌络合物能明显地增加其生物利用度。

附表 两种软膏药物动力学参数比较 (n=6)

剂型	T _{max} (hr)	C _{max} (g/ml)	AUC _(0-∞)	t _{1/2} (hr)
吲哚美辛软膏	2.98	3.99	33.84	3.95
吲哚美辛锌软膏	2.65	5.91	43.13	4.14

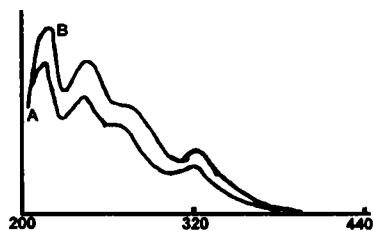


图 1 吲哚美辛与吲哚美辛锌图谱比较
A:吲哚美辛 B:吲哚美辛锌

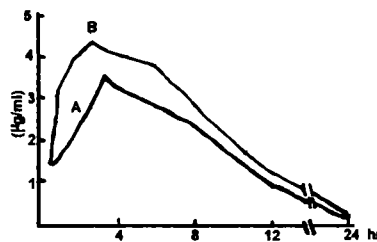


图 2 两种软膏血药浓度—时间曲线图比较
A:吲哚美辛 B:吲哚美辛锌

这与文献报道^[4]的基本一致。chenweth^[5]曾推测水杨酸通过其与金属离子结合而发挥生物活性。吲哚美辛锌生物利用度的提高可能与此有关。

(二)据报道^[6],吲哚美辛体内血药浓度在 2μg/ml 时即能产生确切的药理效应。其中枢神经系统和胃肠道副反应与过高的血药浓度有关。一般以控制在 2~5μg/ml 最为适合。软膏制剂既避免了胃肠道等付反应,又可以满足治疗血药浓度。

(三)锌是人体必需的生命元素,对人体免疫功能起着重要作用^[7],同时亦有抗炎效果。药理实验表明^[4],吲哚美辛锌具有明显的抗溃疡活性和抗炎效果。用其软膏制剂局部

进行抗炎镇痛治疗,较吲哚美辛为优,有着一定的临床意义。

(四)本实验未对血中锌离子浓度进行检测,其血浓范围及药理作用有待进一步研究。

参考文献

[1]陈新谦. 新编药理学. 第十二版. 北京:人民卫生出版社,1985:213
 [2]陈国神等. 医药工业,1985;16(9):24
 [3]陈国神等. 医药工业,1986;17(2):74
 [4]Singla AK et al. Int J Pharm;1990;60(1):27
 [5]Ger offen. 3033354,15 Apr 1982(C. A. 96:205445)
 [6]Alvan et al. Cli pharm Ther, 1975;18(3):364
 [7]孔祥瑞. 必需微量元素的营养、生理及临床意义. 1982;210

缓释微丸制剂研究近况

金红花 张恒弼*

(延边医学院药剂教研室 延吉市 133000)

摘要 本文主要论述缓释微丸的产生、发展、制法及其溶出机理。并对最近制备缓释微丸的新技术、新工艺及新辅料作了阐述。

关键词 缓释;微丸

* 解放军第 208 医院药剂科