

结构,延缓裂解速度,生产过程中除严格控制各项条件下,还要采取一些有效措施:①力求采用新鲜原料投入生产。②用氢氧化铝反复吸附,或用硅藻土及氢氧化铝吸附可除去或部分溶纤酶,制造过程中避免激活溶纤酶或将其提取出来。③丙球在 pH6.4 时比在 7.4 时裂解慢,故成品 pH 宜调至酸性侧。同时,保存温度对丙球稳定性影响很大,据文献报道, -20℃ 保存,可多年不变,4℃ 保存,可使

裂解缓慢;温度过高可诱导丙球聚合。④可加入适当稳定剂。注意了以上几点,丙球的稳定性将会得到很大的改观。

参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部.中国生物制品规程(一部).北京:卫生部生物制品标准化委员会,1990:227
- [2]董竟亚.医学免疫学与微生物学.北京:人民卫生出版社,1994:14
- [3]王秉瑞,何长民.生物制品基础.兰州:甘肃人民出版社,1986:321

月桂氮革酮对无环鸟苷霜体外透皮吸收作用的影响

陈 钧 何凤慈

(第三军医大学野战外科研究所大坪医院药剂科 重庆 400042)

摘要 考察不同浓度月桂氮革酮对无环鸟苷霜的透皮促渗作用,进行合理的处方筛选。以离体兔皮为渗透屏障,采用改良 Franz 扩散池,研究不同浓度氮革酮对无环鸟苷的透皮促渗作用。无环鸟苷霜的透皮吸收为零级动力学过程,氮革酮对无环鸟苷的透皮促渗作用无浓度依赖性,经试验测得 2% 氮革酮对无环鸟苷的促渗作用最强。

关键词 月桂氮革酮;无环鸟苷;透皮吸收

Effect of azone on the permeability of acyclovir cream through rabbit skin in vitro

Chen Jun, He Fengci

(Department of Pharmacy, Research Institute of Surgery Da-ping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042)

ABSTRACT To investigate the effect of the different concentration of azone on the acyclovir (ACV) cream, in order to optimize the formulation. We determined the transdermal amount of the ACV and steady-state-rate of penetration in vitro, using the improved-Frenz cell and excised rabbit skin as transdermal barrier in permeation test. The result indicated transdermal absorption of ACV followed zeroorder kinetics, and the penetration enhance effect of Azone was independent with the concentration. The ACV cream containing 2% Azone showed remarkable effect to enhance the transdermal delivery amount of ACV.

KEY WORDS azone, acyclovir, transdermal delivery

无环鸟苷 (Acyclovir ACV), 具有较强的抗病毒活性。临床常用于治疗带状疱疹, 单纯性疱疹等病毒性感染。本文考察了月桂氮草酮 (氮酮, Azone) 对无环鸟苷霜 (ACV 霜) 体外透皮给药的影响。旨在优化乳膏处方, 提高临床疗效。

一、仪器与试剂

DU-70 型紫外分光光度计 (美国 Beckman); ML-902 型恒温磁力搅拌器 (上海浦江分析仪器制造厂); 改良 Franz 扩散池 (空军南京医院提供)。

月桂氮草酮 (广州助剂化试厂); 无环鸟苷标准品 (中国生物制品检定所); 无环鸟苷原料 (湖北省医药工业研究所新益制药厂, 药用); 无环鸟苷霜 (自制)。

二、方法与结果

(一) 样品与制备 按氮酮含量为 0, 1, 2, 3, 5% 分别制备 3% ACV 霜各 100g, 备用。

(二) 离体兔皮的制备 取 2.0 ~ 2.5kg 健康家兔, 剃尽背部毛, 12h 后处死, 剪下背部皮肤, 取无损伤部分, 除去皮下脂肪组织, 用生理盐水冲净, 保持表面完整, 置生理盐水中浸泡, 新鲜备用。

(三) 测定波长的选择 以生理盐水为空白, 对空白基质、ACV 标准品、氮酮以及空白皮肤接受液 (生理盐水) 在 200 ~ 400nm 间扫描, 结果空白基质和皮肤接收液在 ACV 零阶图谱的最大吸收峰 252nm 处有较大干扰。采用一阶导数光谱法^[1], 在 287.5nm 处, ACV 有

一峰-零振幅, 而空白基质, 皮肤渗透液, 氮酮均无影响。因此确定以一阶导数 287.5nm 为测定波长, 快速检测 ACV 的含量。

(四) ACV 标准曲线及回收测定 精密称取 110℃ 干燥至恒重的 ACV 标准品约 0.015g, 用生理盐水溶解定容于 100ml 容量瓶, 精密吸取适量, 生理盐水稀释至一系列浓度, 在 287.5nm 处测定峰-零振幅 (D) 得回归方程: $C = 412.44D + 0.063$, $r = 0.9999$ 。线性范围 (1.5 ~ 30.0 $\mu\text{g} \pm / \text{ml}$) 回收率为 101.87 ± 0.93% (n = 6)。

(五) 离体透皮实验 将离体兔皮角质层向上固定于改良 Franz 扩散接收池表面 (Franz 扩散接收池表面积 4.9cm², 内接收池内容积 12ml 水) 盖上供应室盖。分别取约 0.3g 样品均匀涂布于离体兔皮表面, 在接收池内加 12ml 37 ± 1℃ 的生理盐水作接收液, 排除气泡, 调节恒温水浴 37 ± 1℃, 搅拌子 0.6cm, 转速 100r, 分别于 0.5, 1.5, 3, 4.5, 6, 8, 10, 12h 取样。取样时倒出全部接收液^[2], 加入等量 37℃ 新鲜生理盐水, 保持接收液中液体恒温恒量, 并注意避免产生气泡。

根据 ACV 标准曲线, 计算接收池中 ACV 含量, 按累积透皮量计算公式 $Q = C_n V_n + \sum C_i V_i$, (C_n 为第 n 次取样的浓度, V_n 为第 n 次取样的体积; C_i 为第 i 次取样的浓度, V_i 为第 i 次取样的体积)^[3] 计算累积药物渗透量, 结果见表 1。

表 1 ACV 霜家兔体外透皮累积渗透量 ($\bar{x} \pm \text{SD} \mu\text{g}/\text{cm}^2$, n = 3)

氮酮浓度 (%)	时 间 (h)							
	0.5	1.5	3.0	4.5	6.0	8.0	10.0	12.0
0	7.36 ± 2.06	12.54 ± 1.82	19.24 ± 1.71	26.88 ± 2.17	33.70 ± 3.80	45.67 ± 2.41	56.73 ± 1.83	69.38 ± 2.40
1	15.59 ± 1.84	11.27 ± 2.90	21.50 ± 2.33	31.92 ± 2.87	40.40 ± 2.12	55.36 ± 1.65	61.92 ± 1.17	78.04 ± 3.17
2	6.00 ± 2.60	11.04 ± 1.28	18.25 ± 2.72	36.94 ± 2.69	46.26 ± 2.80	67.58 ± 1.17	80.79 ± 3.07	94.12 ± 2.54
3	5.37 ± 1.39	10.83 ± 1.88	17.59 ± 2.27	32.72 ± 2.83	42.70 ± 3.50	56.17 ± 2.70	71.90 ± 2.75	88.14 ± 3.84
5	5.57 ± 1.92	10.68 ± 1.74	17.36 ± 2.07	24.03 ± 2.07	36.17 ± 2.88	50.80 ± 2.83	61.77 ± 2.05	67.97 ± 5.07

根据 ACV 累积渗透量, 计算 ACV 霜稳

态渗透速率 ($J_{ss} \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$), 结果见表 2。

(下转第 316 页)

软件是必需的。随着数据管理开发软件如 Foxpro, Oracle 等日益成熟, 开发应用软件已变得越来越简单, 即使没有计算机专业人才, 具备一定计算机应用能力的药学专业人员只要通过自学, 也完全有能力编制出药品管理的应用软件, 我们的实践也证明了这一点。

采用计算机对药品管理, 使以往手工管理的模式发生了变化, 主要表现在事务处理的弹性降低, 要求更严格, 管理的质量和精度提高。计算机在为人们管理工作服务的同时, 也要求人们按其预先设定的程序运行, 由

此产生了人机之间的关系和矛盾, 即管理工作究竟是人还是机器起主导作用, 人为机器服务还是机器为人服务。一方面, 过分强调计算机管理的重要性, 容易使人变成“机器”的奴隶, 产生抵触心理, 从而影响人的主观能动性; 另一方面, 忽视计算机程序管理的作用, 又容易影响其功能的正常发挥。因此, 应用计算机进行药品管理, 单靠设计一套完善的程序是远远不够的, 而是需要建设与其相配套的良好的人机管理环境, 才能充分发挥其辅助管理的作用。

(上接第 293 页)

表 2 家兔 ACV 霜透皮吸收参数

氮酮浓度 (%)	Q-t 方程	r	平均透皮速率 (J_{ss} $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)
0	$Q = 5.46t + 2.551$	0.998	5.46
1	$Q = 6.26t + 1.965$	0.997	6.26
2	$Q = 7.94t - 0.873$	0.998	7.94
3	$Q = 7.28t + 0.556$	0.998	7.28
5	$Q = 5.56t + 3.233$	0.992	5.56

由表 2 可知, ACV 霜的家兔体外透皮过程为近似零级动力学过程, Azone 对 ACV 霜有显著透皮促进作用, 其中以 2% Azone 配方透皮渗透作用最强。

三、讨论

Azone 为微黄色无毒无刺激性的高效透皮吸收促进剂。试验表明 2%, 3% Azone 的 ACV 霜, 累积药物透过量增加较大, 其中以 2% Azone 含量的 ACV 霜经皮渗透量最大。

Azone 促渗作用有滞留现象, 大约在 4 ~ 5h 开始, 透皮促渗作用加大, 这与文献报道的 Azone 作用效果一致^[4]。可能是由于 Azone 对皮肤角质层脂质体作用需一定时间才能完成。

Azone 主要作用于角质层, 改变其致密性, 增加脂质体流动性。当实验用家兔表皮损伤, 其渗透速率与不含 Azone 样品无显著差异。可见 ACV 霜透皮吸收限速部位为角质层。

Azone 的透皮吸收为非浓度依赖性^[5-6],

当 Azeon 浓度为 5% 时, 其透皮吸收速率反而下降。所以, 需经实验筛选合理的 Azone 处方浓度。

在实验中采用将扩散池中溶液一次全部倒出, 人为制造皮肤渗透的漏槽状态, 可减小取液过程中取量不准, 加液时不易排出气泡等误差因素, 对平行操作下不同浓度 Azone 对 ACV 霜透皮吸收考察比较无影响, 方法简便易行。

参考文献

- [1] 周筱青. 应用光谱技术. 湖南: 湖南科学技术出版社, 1994: 152
- [2] 梁秉文. 经皮给药制剂. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 288
- [3] 季俭, 杨晓波, 朱治本, 等. 多塞平透皮剂的初步体外透皮试验. 中国医院药学杂志, 1994; 11(7): 313-4
- [4] 梁秉文. 经皮给药制剂. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 142
- [5] 李平, 台育泰, 樊敬丽, 等. 氮酮对双氯灭痛透皮吸收作用的研究. 中国医院药学杂志, 1993; (5): 210
- [6] 王巨存, 倪京满, 马星. 氮酮促进吡罗昔康体外释放的实验研究. 中国药学杂志, 1992; (9): 15