

双戊烯对酮康唑透皮吸收促进作用

尚北城¹, 徐贵丽¹, 唐冰¹, 方丽莎¹, 刘江¹, 段慧琼², 赵兴敏³(1.成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2.昆明福林堂药业公司; 3.贵阳医学院 药学97级实习生)

摘要 目的: 研究双戊烯的透皮促进作用。方法: 采用自制透皮扩散装置。以离体小白鼠背部皮肤为透皮屏障, 紫外分光光度法测定含不同浓度双戊烯和氮酮对酮康唑的促透效果。结果: 不同浓度促进剂对酮康唑的促透效果顺序为 3% 双戊烯 > 2% 双戊烯 > 3% 氮酮 > 1% 双戊烯。结论: 实验证明, 3% 双戊烯对酮康唑具有较好的促透作用, 与其它浓度的双戊烯和不同浓度的氮酮相比具有显著性差异 ($P < 0.05$) 或极显著性差异 ($P < 0.01$)。

关键词 双戊烯; 氮酮; 透皮吸收; 透皮促进剂; 酮康唑

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)02-0084-03

The enhancement effect of dipentene in the transdermal absorption of ketoconazole

SHANG Bei-cheng, XU Gui-li, TANG Bing, FANG Li-sha, LIU Jiang, DUAN Hui-qiong, ZHAO Xing-min (Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the enhancing effect of dipentene in the transdermal absorption of ketoconazole. **METHODS:** The diffusion of ketoconazole across excised mouse skin was determined in vitro using the side-by-side diffusion cells, to compare the enhancement effect of dipentene with azone at difference concentrations in the transdermal absorption of ketoconazole. **RESULTS:** The sequence of enhancements at difference concentrations of dipentene are as follows: 3% dipentene > 2% dipentene > 3% azone > 1% dipentene. **CONCLUSION:** It was showed that various concentrations of transdermal enhancers could promote absorption of ketoconazole in different degrees and 3% dipentene was the most effective.

KEY WORDS dipentene; azone; percutaneous absorption; transdermal enhancer; ketoconazole

萜烯类化合物双戊烯(dipentene, DP), 存在于多种植物挥发油中。已经证实, DP对替硝唑有较好的透皮促进作用^[1]。为此, 本实验采用自制透皮扩散装置^[2], 以离体小白鼠背部皮肤为透皮屏障, 用 $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的稀盐酸作接收液, 含促透剂的酮康唑(ketoconazole, KET)乙醇盐酸溶液作为释放液(1号不含促透剂、乙醇)进行研究, 以不含KET只含相同浓度促进剂的乙醇盐酸溶液透皮接收液作为空白对照(1号, 以 $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液透皮接收液作空白对照), 比较DP和氮酮(azone, AZ)的促透作用, 进一步证明DP的透皮促进作用, 为透皮促进剂的选择提供参考资料。

1 实验部分

1.1 仪器与材料

透皮扩散装置(自制); UV-2201紫外分光光度计(日本岛津); HH.S电热恒温水浴锅(江苏省医疗器械厂); 小白鼠[体重(25±2)g, 雄性, 昆明总医院动物实验室]; AZ(山东梁山化工实业有限公司); DP(同济微量元素研究所); 酮康唑(南京第二制药厂, 批号20000601)。

1.2 测定波长的确定^[3]

取干燥至恒重的酮康唑约25.00mg, 置于100ml的容量瓶中, 加 $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸至约2/3时振荡让其溶解, 再加盐酸至刻度。对溶剂和酮康唑溶液进行扫描, 发现在221.5nm处①吸收甚少, 接近于零; ②有吸收峰, 吸收值较大; ③的吸收值在①和②之间, 靠近②。因此, 221.5nm处为测定波长的最佳选择。见图1。

1.3 标准曲线的制备

精密称取干燥至恒重的KET约25.00mg,加0.01mol·L⁻¹盐酸定容于100ml的容量瓶中。分别取0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6ml定容于10ml的容量瓶中,于221.5nm波长处分别测定吸收值,UV-2201自动模拟出标准回归方程: A = 52.2283 × C + 0.0162, r = 0.9997。

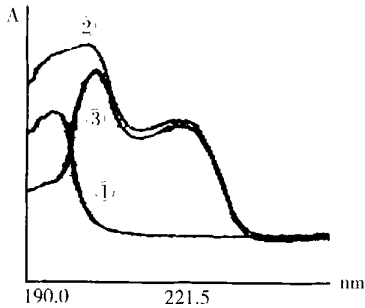


图1 酮康唑溶液及溶剂的紫外吸收图谱

- ①②③分别 1- 盐酸(空气为空白对照);
- 2- 盐酸酮康唑溶液(空气为空白对照);
- 3- 盐酸酮康唑溶液(盐酸空白)

1.4 离体鼠皮的制备

取体重(25 ± 2)g的小白鼠,背部皮肤用脱毛剂脱毛,水洗净皮肤表面,饲养15min,选取皮肤表面目测无破损的白鼠处死取皮,去除皮下脂肪、组织,用蒸馏水反复洗净,再用生理盐水漂洗后,置生理盐水中冷藏备用。

1.5 不同浓度DP和AZ的KET溶液的制备

表1 不同时间单位面积KET溶液的累积透皮吸收量(mg/cm²)(x ± s, n = 3)

| | | 2h | 4h | 6h | 8h | 10h | 12h |
|----|----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1号 | | 0.002 ± 0.001 | 0.035 ± 0.003 | 0.115 ± 0.002 | 0.210 ± 0.004 | 0.606 ± 0.002 | 0.724 ± 0.002 |
| 2号 | DP | 0.024 ± 0.000 | 0.105 ± 0.002 | 0.310 ± 0.004 | 0.460 ± 0.004 | 0.398 ± 0.004 | 0.447 ± 0.004 |
| | AZ | 0.352 ± 0.005 | 0.562 ± 0.003 | 0.692 ± 0.005 | 0.728 ± 0.003 | 0.815 ± 0.003 | 0.750 ± 0.007 |
| 3号 | DP | 0.450 ± 0.009 | 0.409 ± 0.004 | 0.467 ± 0.002 | 0.510 ± 0.002 | 0.553 ± 0.002 | 0.615 ± 0.002 |
| | AZ | 0.439 ± 0.002 | 0.577 ± 0.005 | 0.630 ± 0.003 | 0.771 ± 0.005 | 0.738 ± 0.005 | 0.755 ± 0.003 |
| 4号 | DP | 0.014 ± 0.004 | 0.218 ± 0.002 | 0.775 ± 0.013 | 1.139 ± 0.002 | 1.202 ± 0.008 | 1.389 ± 0.007 |
| | AZ | 0.329 ± 0.003 | 0.501 ± 0.003 | 0.566 ± 0.000 | 0.739 ± 0.003 | 0.942 ± 0.004 | 1.199 ± 0.005 |
| 5号 | DP | 0.412 ± 0.005 | 1.203 ± 0.004 | 1.694 ± 0.000 | 2.040 ± 0.003 | 2.414 ± 0.000 | 2.712 ± 0.003 |
| | AZ | 0.032 ± 0.000 | 0.269 ± 0.006 | 0.436 ± 0.005 | 0.495 ± 0.006 | 0.619 ± 0.003 | 0.709 ± 0.002 |
| 6号 | DP | 0.245 ± 0.005 | 1.711 ± 0.003 | 2.053 ± 0.005 | 2.085 ± 0.005 | 3.193 ± 0.000 | 3.652 ± 0.005 |
| | AZ | 0.333 ± 0.002 | 0.827 ± 0.008 | 1.041 ± 0.005 | 1.421 ± 0.003 | 1.789 ± 0.003 | 1.905 ± 0.004 |
| 7号 | DP | 0.519 ± 0.000 | 0.616 ± 0.003 | 0.692 ± 0.007 | 0.700 ± 0.003 | 0.819 ± 0.000 | 0.791 ± 0.003 |
| | AZ | 0.069 ± 0.005 | 0.135 ± 0.000 | 0.225 ± 0.007 | 0.331 ± 0.003 | 0.351 ± 0.007 | 0.381 ± 0.003 |
| 8号 | DP | 0.463 ± 0.000 | 0.596 ± 0.003 | 0.667 ± 0.003 | 0.763 ± 0.003 | 0.813 ± 0.003 | 0.925 ± 0.003 |
| | AZ | 0.857 ± 0.003 | 1.249 ± 0.005 | 1.339 ± 0.005 | 1.332 ± 0.003 | 1.397 ± 0.004 | 1.490 ± 0.001 |

2.2 累计透皮吸收率

根据不同时间KET溶液的累积透皮吸收量(N_t),按公式: Q = N_t / S · 100% 计算KET的累积透

将10gKET加0.01mol·L⁻¹盐酸定容于1000ml的容量瓶中。除0%组只含KET溶液作为释放液,用盐酸透皮后的接收液作为空白的之外;其它各组分别配成含DP和AZ 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0%作为释放液,以相应浓度的不含KET的透过液为空白对照。

1.6 实验方法

将鼠皮固定于自制透皮双通管(直径1.7cm,面积2.27cm²)下部,角质层向上面对释放液(1.0ml),接收池中以0.01mol·L⁻¹盐酸为接收液(55.0ml),并保持释放液和接收液的液面持平。将透皮装置置于恒温水浴上,保持温度(37.0 ± 0.5)℃,后分别于2, 4, 6, 8, 10, 12h取样1.0ml,同时补充等体积盐酸。1.0ml样品于10.0ml容量瓶中用盐酸稀释至刻度,于221.5nm波长处测定吸收度(空白对照按相同方法处理),根据回归方程,计算透过量。

2 结果

2.1 累计透皮吸收量

将每次测得的吸收度值代入标准曲线方程计算浓度,根据公式: N = C_t · V · 10 + V₀ · ΣC_{t-1} 计算累积透皮吸收量(N),从而得出不同时间单位面积KET溶液的累积透皮吸收量(C_t: t时刻的浓度计算值; V: 接收液总体积; V₀: 每次取样体积)。结果见表1。

皮百分率(%) (N_t: t时刻累积透皮量,包括每次取药损失药量; S - 释放池中初始药物量)结果见表2。

表2 不同时间各种 KET 溶液的累积透皮百分率(%) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

| | | 2h | 4h | 6h | 8h | 10h | 12h |
|----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 1号 | | 0.045±0.055 | 0.795±0.055 | 2.607±0.055 | 4.766±0.096 | 13.764±0.055 | 16.433±0.055 |
| 2号 | DP | 0.545±0.000 | 2.571±0.061 | 7.847±0.106 | 11.630±0.075 | 10.050±0.111 | 11.307±0.106 |
| | AZ | 8.887±0.116 | 14.212±0.067 | 17.495±0.120 | 18.415±0.071 | 20.614±0.067 | 18.968±0.178 |
| 3号 | DP | 11.425±0.093 | 10.368±0.106 | 11.856±0.061 | 12.939±0.061 | 14.039±0.061 | 15.587±0.061 |
| | AZ | 10.803±0.067 | 14.644±0.143 | 15.970±0.071 | 19.546±0.120 | 18.708±0.135 | 19.145±0.067 |
| 4号 | DP | 0.034±0.108 | 5.5654±0.059 | 19.767±0.445 | 29.051±0.061 | 30.648±0.216 | 35.032±0.166 |
| | AZ | 8.380±0.068 | 14.034±0.068 | 14.441±0.000 | 18.837±0.068 | 24.018±0.107 | 30.591±0.136 |
| 5号 | DP | 10.625±0.119 | 31.043±0.070 | 43.692±0.000 | 52.610±0.069 | 62.276±0.000 | 69.945±0.069 |
| | AZ | 0.081±0.000 | 6.940±0.190 | 11.247±0.139 | 12.761±0.141 | 15.198±0.072 | 18.129±0.076 |
| 6号 | DP | 6.391±0.139 | 44.635±0.057 | 53.555±0.145 | 54.392±0.139 | 83.308±0.000 | 95.297±0.142 |
| | AZ | 8.693±0.079 | 21.583±0.222 | 27.150±0.142 | 37.078±0.069 | 46.690±0.081 | 49.700±0.071 |
| 7号 | DP | 13.692±0.000 | 16.263±0.074 | 18.268±0.186 | 18.469±0.070 | 21.609±0.000 | 20.874±0.301 |
| | AZ | 11.812±0.141 | 31.559±0.000 | 51.950±0.187 | 81.748±0.074 | 91.251±0.186 | 101.050±0.070 |
| 8号 | DP | 12.371±0.000 | 15.914±0.082 | 17.832±0.071 | 20.373±0.071 | 21.725±0.071 | 24.699±0.000 |
| | AZ | 22.893±0.071 | 33.345±0.123 | 35.768±0.146 | 35.566±0.071 | 37.302±0.120 | 39.789±0.034 |

2.3 统计分析(t 检验)

2.3.1 实验证实,除 0.2、0.5% DP 组外,其余各个浓度的 DP 和 AZ 对酮康唑的透皮吸收均有一定的促进作用。

2.3.2 DP 浓度组中:0.2、0.5% 组与无促进剂的对照组比较无显著性差异,1.0~5.0% 组与无促进剂的对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。3.0% 组的促透效果最好,与 2.0% 组相比有显著性差异($P < 0.05$),与其他组有极显著性差异($P < 0.01$)。

2.3.3 AZ 浓度组中:与无促进剂的对照比较,1.0, 2.0, 3.0, 5.0% 组有显著性差异($P < 0.05$)。其中 3.0% 的促透效果最好。

2.3.4 DP 和 AZ 组间比较:3.0% DP 和 3.0% AZ 比较有显著性差异($P < 0.05$),2.0% DP 和 3.0% AZ 比较无显著性差异。样本总体比较:无显著性差异。

3 讨论

实验结果表明,对 KET 溶液透皮促进效果最好的是 3% 和 2% DP,它们之间促透的顺序为 3% DP > 2% DP > 3% AZ > 1% DP。因 DP 具有挥发性,

所以实验采用自制透皮装置以保证整个系统的密闭性。用稀盐酸作溶剂是由 KET 的溶解性所决定的,它在水中几乎不溶,在乙醇中微溶,在甲醇中溶解,在氯仿中易溶,但甲醇、氯仿皆有剧毒;KET 显碱性,因此在酸液中溶解性好;选用稀盐酸的浓度为 0.01 mol/L ,在此浓度下,对离体鼠皮几无腐蚀作用,经 24h 浸泡,鼠皮病理切片无异常。因 DP 与 AZ 不溶于水,根据所用促进剂浓度不同,加入 20%~40% 的 75% 乙醇以使促透剂溶解均匀,乙醇因素的影响可通过空白对照消除。

本实验证实了 DP 的促透作用,无论是其低浓度还是高浓度,都相当于甚至优于 AZ 的促透效果。

参考文献:

- 1 尚北城,方丽莎,贺建国,等. 双戊烯对替硝唑透皮吸收的促进作用[J] 药学实践杂志,2001,19(2): 89.
- 2 宋玉华,杜光焰. 不同浓度的氮酮对滴宁滴鼻剂透皮吸收的影响[J] 解放军药学学报,1999,(5): 53.
- 3 贺建国,张青,庞云丽,等. 差示双波长法测定复方酮康唑乳膏中酮康唑的含量[J] 解放军药学学报,2000,16(1): 46.

收稿日期:2001-05-14

盐酸环丙沙星片的工艺研究

王健祥, 陈裕清(泰州职业技术学院, 泰州 225300)

摘要 目的:为筛选盐酸环丙沙星片最佳处方和制备工艺。方法:用正交试验法,考察羧甲基淀粉钠的用量和制片压力对盐酸环丙沙星片的质量影响。结果:制备的盐酸环丙沙星片各项指标符合规定。结论:本品的体外溶出度大为提高。

关键词 盐酸环丙沙星片;正交试验;溶出度;工艺研究

中图分类号:R94414

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2002)02-0086-03

Technological study of ciprofloxacin hydrochloride tablets

WANG Jian-xiang, CHEN Yu-qing (Taizhou Polytechnical Institute, Taizhou 225300, China)