

透皮促渗剂对盐酸氟西汀经皮渗透性的影响

杨 鹏,丁雪鹰,高 静,高 申*

(第二军医大学药学院药剂学教研室,上海 200433)

[摘要] **目的:**研究不同促渗剂及其组合对盐酸氟西汀经皮渗透性的影响,评价药物透皮给药的可行性。**方法:**采用 Valia-Chien 水平扩散池进行药物在大鼠皮肤的体外渗透性试验,用高效液相色谱进行分析检测。**结果:**除了丙二醇外,氮酮、水溶性氮酮、N-甲基吡咯烷酮、油酸等透皮促渗剂单用及其组合对盐酸氟西汀均有促透作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其中氮酮联用丙二醇或氮酮联用 N-甲基吡咯烷酮对盐酸氟西汀的经皮促透作用最强。**结论:**恰当地选取透皮促渗剂联用可使盐酸氟西汀经皮渗透起到更好的促透效果。

[关键词] 氟西汀;透皮促渗剂;给药,皮肤;色谱法,高压液相

[中图分类号] R 971.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)11-1252-03

Effects of penetration enhancers on skin permeation behavior of fluoxetine hydrochloride *in vitro*

YANG Peng, DING Xue-ying, GAO Jing, GAO Shen* (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effects of penetration enhancers and their combinations on the transdermal delivery of fluoxetine hydrochloride and to discuss the feasibility of transdermal administration of drugs. **Methods:** The penetration rate of fluoxetine hydrochloride through rat skin *in vitro* was measured using Valia-Chien diffusion cells and high pressure liquid chromatography was used for analysis. **Results:** Penetration enhancers, such as Azone, N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), oleic acid, and their combinations all had penetration enhancing effect except for propylene glycol (PG). Azone combined with PG or NMP had the most potent enhancing effect. **Conclusion:** Satisfactory penetration of fluoxetine hydrochloride through rat skin can be obtained by correct combination of enhancers.

[KEY WORDS] fluoxetine; penetration enhancer; administration, cutaneous; chromatography, high pressure liquid

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(11):1252-1254]

盐酸氟西汀是一种神经中枢 5-羟色胺特异性重摄取抑制剂,目前在临床上治疗重症抑郁症的首选药物。但因抑郁症的治疗周期长达数年之久,而市场上只有口服制剂,患者依从性较差,致使维持治疗失败^[1]。为克服此缺点,依据一般透皮给药途径对药物的理化性质要求^[2],可考虑将其制备成透皮给药制剂,使用方便舒适安全,剂量调整简单^[3]。为此,我们对盐酸氟西汀的体外经皮渗透性进行了基础研究,筛选了适宜的透皮促渗剂,评价该药物透皮给药方式的可行性及实用价值。

1 仪器和试剂

TK-6H 水平扩散池(上海凯锴科技贸易有限公司),岛津 SPD-10Avp 型检测器,LC-10ATvp 型高效液相色谱泵,迪马 Diamonsil C₁₈(4.6 mm×250 mm,5 μm),UV1102 型紫外可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司),KLE-1000 型超级恒温水浴(上海贺得实验设备有限公司),HQ30 剃须刀

(Philips),盐酸氟西汀原料药(浙江九州药业股份有限公司),月桂氮酮(Azone,福建寿宁美菲思生物化学制品厂),油酸(OA,国药上海化学试剂公司),丙二醇(PG,上海凌峰化学试剂有限公司),水溶性氮酮(北京耐确生化研究所),N-甲基吡咯烷酮(NMP,美国国际特品有限公司上海代表处),试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的选择 称取适量原料药用蒸馏水溶解制备成适当浓度溶液,在 200~400 nm 波长范围内扫描,样品在 226 nm 处有最大吸收,与文献^[2]报道一致,故本试验采用 226 nm 作为检测波长。

2.1.2 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C₁₈(4.6

[作者简介] 杨 鹏,硕士。E-mail: ypill@163.com

* Corresponding author. E-mail: ggss99@126.com

mm×250 mm,5 μm),流动相为甲醇-PBS 缓冲液 (25 mmol/L KH₂PO₄,用磷酸调 pH 至 3.0)=70 : 30,检测波长 226 nm,流速 1 ml/min,进样量 20 μl。

2.1.3 线性关系考察 精密称取盐酸氟西汀适量,用蒸馏水溶解并制成浓度为 2.00、4.99、9.98、19.96、49.90 μg/ml 系列对照溶液,以平均峰面积 (n=3)对进样浓度回归,得回归方程 $y=50\ 731\ x-6\ 118$,相关系数 $r=0.999\ 9$,表明盐酸氟西汀在 2.00~49.90 μg/ml 围内线性关系良好,以信噪比 3 : 1 测得盐酸氟西汀的最低检测限为 5 ng。

2.1.4 回收率试验 精密称取盐酸氟西汀适量,用蒸馏水制成高、中、低浓度分别为 3.02、20.01、40.03 μg/ml 的系列溶液,每个浓度分别制备 3 个供试样品,共计 9 个样品,计算方法回收率(表 1)。

表 1 盐酸氟西汀回收率试验结果

Tab 1 Recovery of determination of fluoxetine hydrochloride

(n=3, $\bar{x} \pm s$)

Added (ρ _B /μg·ml ⁻¹)	Determined (ρ _B /μg·ml ⁻¹)	Recovery (%)
3.02	2.98±0.04	98.68±1.51
20.01	19.98±0.16	99.85±0.85
40.03	40.05±0.21	100.05±0.53

2.1.5 稳定性试验 取 20.01 μg/ml 对照溶液,分别在 0、4、8、12、24、36 h 进样分析,峰面积的 RSD<2%,故氟西汀溶液在试验过程中含量稳定。

2.1.6 样品含量测定 取样品溶液和对照溶液,分别进样测定峰面积,按照外标法计算样品溶液中的药物浓度。

2.2 离体鼠皮的制备^[4] 取质量为(200±20) g 雄性 SD 大鼠 12 只,腹腔注射 1 ml 10%水合氯醛,麻醉后,先用手术剪刀粗略剪去腹部皮肤上毛,再用剃须刀小心将剩余细毛刮净,活体剪下腹部皮肤,大鼠断颈处死,迅速将取下的皮肤在生理盐水中清洗,置于实验台,用手术刀片小心刮去皮下组织,清洗擦干并检查皮肤是否完整,将皮肤按预定面积分割并用医用纱布包裹,角质层方向分别滴加 10 滴不同透皮促渗剂^[5-6](复合促渗剂按体积 1 : 1 预先混合),铝箔包装,置-20℃冰箱冷冻保存,24 h 后取用,自然解冻,(32±1)℃生理盐水浸泡 30 min 后使用。

2.3 透皮装置及方法 将处理好的大鼠腹部皮肤固定在水平扩散池的两个半池之间,角质层面向供

给池,供给池加入 32℃预热的盐酸氟西汀饱和水溶液(含 0.02%叠氮化钠)5 ml,接受池加入 0.02%叠氮化钠水溶液 5 ml。扩散池水浴温度(32±1)℃,持续搅拌(转速 200 r/min),分别在 0.5、1、2、4、6、8、10 h 取样,每次吸取接受液 5 ml,迅速补加同体积 32℃预热的接受液,供给池和接受池加塞防止溶液挥发。所取得的接受液样品用 0.45 μm 滤膜过滤,续滤液至 4℃下保存待测。按照 2.1.6 项下所述样品含量测定方法测定药物浓度,按下式计算药物单位面积累计透过量^[7] :

$$Q = \frac{C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} (C_i \times V_i)}{A}$$

其中 C_n 为 t 时间浓度的测量值, C_i 为 t 时间以前浓度的测量值, V_0 为接受池总体积, V_i 为每次取样的体积, Q 为单位面积累计透过量。本试验中, V_i 、 V_0 皆为 5 ml, $A=0.785\text{ cm}^2$ 。

所有稳态透皮速率 J 结果用 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用两样本双侧 t 检验。

不同种类的透皮促渗剂及其组合对盐酸氟西汀的单位面积累计透过量的影响见图 1。

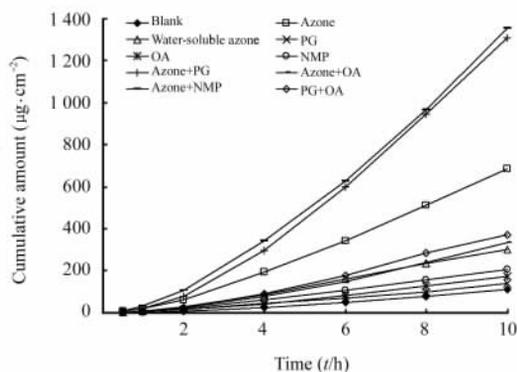


图 1 不同透皮促渗剂及其组合对盐酸氟西汀单位面积累计透过量的影响
Fig 1 Cumulation of fluoxetine hydrochloride in receptor cells treatment with penetration enhancers

由图 1 可知,加入透皮促渗剂可在不同程度上改善盐酸氟西汀的经皮吸收。药物饱和水溶液经适当稀释,测得饱和水溶液中的药物浓度为 3.98 mg/ml。透皮动力学参数见表 2。

由表 2 可知,只有丙二醇组 ($P>0.05$),其稳态透皮速率和空白组的没有显著性差异,其余各组都有显著性差异 ($P<0.05$)。由此可见,采用复合促渗剂可取得对药物的最大促透效果。

表 2 盐酸氟西汀渗透动力学参数

Tab 2 Permeation kinetic parameters of fluoxetine hydrochloride with different enhancers

(n=5)

Group	Permeation equation	r	J(μg·cm ⁻² ·h ⁻¹)	Kp(cm·h ⁻¹)	EF	P(v=8)
Blank	Q=12.05 t-19.066	0.996 2	12± 5	3.01	—	—
Azone	Q=78.33 t-110.35	0.998 4	78±24	19.58	6.50	P<0.01
Water-soluble Azone	Q=34.39 t-43.195	0.999 2	34±12	8.60	2.85	P<0.01
PG	Q=14.96 t-15.912	0.996 1	15± 7	3.74	1.24	P>0.05
OA	Q=20.16 t-32.559	0.994 7	20± 5	5.04	1.67	P<0.05
NMP	Q=23.42 t-28.803	0.999 0	23± 9	5.86	1.94	P<0.05
Azone+PG	Q=145.48 t-247.52	0.997 6	145±49	36.67	12.08	P<0.01
Azone+OA	Q=37.44 t-63.22	0.995 6	37±13	9.36	3.11	P<0.01
Azone+NMP	Q=145.99 t-215.38	0.998 2	146±58	36.50	12.12	P<0.01
PG+OA	Q=43.37 t-73.31	0.997 7	43±15	10.84	3.60	P<0.05

J: Steady state flux; Kp: Permeability coefficient; EF: Enhanced ratio

3 讨论

由本实验结果可以看出,使用氮酮对皮肤处理后,药物的皮肤透过性会明显加强[J=(78±24) μg·cm⁻²·h⁻¹].氮酮主要作用于细胞类脂双分子层,增加双分子层流动性,降低相变温度,促进药物扩散。而丙二醇单用作用不明显[J=(15±7) μg·cm⁻²·h⁻¹],和氮酮联用后使氮酮的促透效果明显加强[J=(145±49) μg·cm⁻²·h⁻¹],一般认为是因为丙二醇作为良好的溶剂分布在类脂极性基团之间的亲水性区域,使氮酮更容易分配进入细胞间区域,产生效果。和丙二醇试验现象一致,NMP作为透皮促渗剂,除了可以增加角质层的含水量以外,还是一种优良的增溶剂,可增大药物在角质层的分配系数,与氮酮联用同样起到了良好的效果[J=(146±58) μg·cm⁻²·h⁻¹].油酸和皮肤中脂肪酸有相似的结构,可使类脂流动性增大,和丙二醇等潜溶剂配伍才可发挥最大作用[J=(43±15) μg·cm⁻²·h⁻¹].以上实验现象都和理论^[8]基本相符。

根据文献^[9]报道,氟西汀临床平均稳态血药浓度为 C_{ss}=145 ng/ml,平均表观分布容积为 V_d=30 L/kg,生物半衰期 t_{1/2}=3 d,假设药物在体内符合一级速率过程,按人均质量 60 kg 计,则给药速率依照方程 input rate=C_{ss}×V_d×K 需要达到 2 512 μg/h,才能产生或维持治疗作用。假设透皮给药剂剂的给药面积为 40 cm²,则需要稳态透皮速率达到 2 512/40=62.8 μg·cm⁻²·h⁻¹才能满足临床要

求,而本实验最大稳态透皮速率为 145 μg·cm⁻²·h⁻¹,大于理论需要量,考虑到皮肤种属差异和制剂基质影响,故本试验所得结果初步验证了盐酸氟西汀在透皮给药上的可行性,筛选了良好适宜的促渗剂,为盐酸氟西汀在透皮给药上的进一步研究提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] De Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2001,62:43-47.
- [2] 狄平平,徐远,张圩. 盐酸氟西汀化学结构确证及其理化性质的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1996,27:317-319.
- [3] Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Serum concentrations of fluoxetine in the clinical treatment setting[J]. Therapeut Drug Monitor, 2001,23:139-147.
- [4] Howes D, Guy R, Hadgraft J. Methods for assessing percutaneous absorption[J]. Alternat Laborat Animals, 1996,24:81-106.
- [5] 刘成,胡晋红,朱全刚,等. 促渗剂对来氟米特体外经皮渗透的影响[J]. 中国药学杂志, 2002,37:507-509.
- [6] 冀学芳,平其能,刘国杰,等. 促进剂对马来酸噻吗洛尔经皮渗透的影响[J]. 中国药科大学学报, 1996,27:6-9.
- [7] 郭宏,甘勇,李嘉煜,等. 透皮吸收促进剂对奥沙普秦渗透性影响的研究[J]. 中国药学杂志, 2001,36:606-608.
- [8] 陆彬. 药物新剂型与新技术 经皮给药新剂型[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2005:517-529.
- [9] Parikh D K, Ghoshl T K. Feasibility of transdermal delivery of fluoxetine[J]. Pharm Sci Tech, 2005,6:144-149.

[收稿日期] 2007-03-06

[修回日期] 2007-05-15

[本文编辑] 尹茶