

## 透皮促渗剂对吲哚美辛和沙丁胺醇透皮作用的影响

王 斐, 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:** 研究不同透皮促渗剂对吲哚美辛和沙丁胺醇体外经皮渗透的促进作用。**方法:** 用 Valia-Chien 水平扩散池, 选择氮酮、丙二醇、N-甲基-吡咯烷酮、油酸、薄荷油、氮酮与丙二醇合用作为促进剂, 离体 SD 大鼠腹部皮肤用促渗剂预处理, 紫外分光光度法测定接收液中的药物含量。**结果:** 与空白对照组比较, 除了丙二醇对吲哚美辛和沙丁胺醇体外经皮渗透有抑制作用外, 其余促进剂均显著提高二者的渗透速率 ( $P < 0.01$ ), 尤其以氮酮与丙二醇合用的促渗效果最好, 吲哚美辛、沙丁胺醇的渗透速率分别达  $125.91, 155.94 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。**结论:** 氮酮与丙二醇合用、氮酮、N-甲基-吡咯烷酮、油酸、薄荷油可作为促渗剂用于复方吲哚美辛的透皮制剂。

**[关键词]** 吲哚美辛; 沙丁胺醇; 透皮促渗剂; 皮肤吸收

**[中图分类号]** R 971.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0421-04

### Effect of transdermal penetration enhancers on permeation ability of indomethacin and salbutamol

WANG Fei, 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 effect of different transdermal penetration enhancers on the skin permeation ability of indomethacin and salbutamol *in vitro*. **Methods:** Valia-Chien diffusion cell was adopted as the apparatus for *in vitro* skin permeation test. Excised SD-rat abdomen skin was pretreated with penetration enhancers including Azone, Propylene glycol, N-methylpyrrolidone, oleic acid, peppermint oil, and a combination of Azone and Propylene glycol. A UV method was established to determine the contents of indomethacin and salbutamol in receiver diffusion cells. **Results:** Compared with blank control group, all the enhancers showed significant enhancement effect on the permeability of indomethacin and salbutamol except for propylene glycol ( $P < 0.01$ ). Azone combined with propylene glycol showed the greatest ability to enhance the flux of indomethacin ( $125.91 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ) and salbutamol ( $155.94 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ). **Conclusion:** Azone combined with Propylene glycol, Azone, N-methylpyrrolidone, Oleic acid, and Peppermint oil can be used as penetration enhancers in the transdermal preparation of compound indomethacin.

**[KEY WORDS]** indomethacin; albuterol; penetration enhancer; skin absorption

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(4): 421-424]

吲哚美辛(IMC)属非甾体抗炎镇痛药, 具有很强的抗炎镇痛效果, 其片剂、胶囊剂、颗粒剂等广泛应用于临床, 但易造成胃肠道和中枢神经系统损害, 产生严重的不良反应; 沙丁胺醇(SAL)是选择性  $\beta_2$ -受体激动剂, 对平滑肌有强而持久的舒张作用。临床上利用吲哚美辛抑制前列腺素(PG)合成和沙丁胺醇松弛子宫平滑肌的作用, 两药联合制成复方栓剂治疗痛经取得良好效果, 但直肠对药物的吸收很不规则, 个体差异较大, 且使用不便, 刺激性大。经皮给药可避免口服给药产生的不良反应, 提高局部药物浓度, 具有使用方便、可随时中断给药、以及缓释等诸多优点。本研究考察了几种常用的透皮促渗剂对吲哚美辛和沙丁胺醇体外透皮的促渗效果, 为研制复方吲哚美辛贴剂提供试验依据。

### 1 材料和仪器

UV-1102 型紫外-可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司); TK-6H 型 Valia-Chien 水平扩散池(上海凯谱科技贸易有限公司); KLE-1000 恒温水浴锅(上海贺德实验设备有限公司); 吲哚美辛(柳州弘宏德医药有限公司, 批号 h33020547); 沙丁胺醇(上海信谊制药厂, 批号 981021); 1, 2-丙二醇(上海凌峰化学试剂有限公司); 氮酮(福建寿宁美菲思生物化学制品厂); 油酸(中国医药集团上海化学试剂公司); N-甲基-吡咯烷酮(NMP); 薄荷油(中国医药集团上海化学试剂公司); 磷酸二氢钾、磷酸氢二钠、氯化钠(国药集

**[作者简介]** 王 斐, 硕士生。

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

固化学试剂有限公司, 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜(上海新亚净化器件厂); 脱毛器(飞利浦-HQ30); 水为纯化水。SD雄性大鼠购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 动物许可证号: SCXK(沪)2003-0003。

## 2 方法和结果

### 2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的确定 精密称取吲哚美辛 50 mg 置于 100 ml 量瓶中, 加 50 ml 甲醇将其溶解后, 加入 pH 7.4 磷酸盐缓冲液稀释至刻度。精密称取上述溶液 5 ml, 置 100 ml 量瓶, 加入 pH 7.4 磷酸盐缓冲液: 甲醇(1:1)稀释至刻度, 作供试品液 I; 精密称取沙丁胺醇适量, 加纯化水配制成含沙丁胺醇  $80 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  溶液, 作为供试品液 II。将空白皮肤透过液和供试液在 200~400 nm 范围内分别扫描。结果显示吲哚美辛和沙丁胺醇分别在 320 nm 和 278 nm 处有最大吸收, 空白皮肤透过液在 223 nm 有最大吸收, 对两药物几乎无影响(图 1)。因此选择 320 nm 和 278 nm 分别作为吲哚美辛和沙丁胺醇的测定波长。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取吲哚美辛 50 mg, 置 100 ml 量瓶中, 以适量甲醇溶解后加 pH 7.4 磷酸盐缓冲液至刻度, 摇匀。分别精密吸取 2、3、4、5、6、7 ml 至 100 ml 量瓶中, 依次加 pH 7.4 磷酸盐缓冲液至刻度, 摇匀。以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液为空白对照, 于 320 nm 处测定光密度值, 以光密度值  $D$  为纵坐标, 浓度  $C$  为横坐标, 进行线性回归, 得吲哚美辛回归方程(1):  $D = 0.0195C - 0.0161$  ( $n=5$ ),  $r=0.9997$ , 线性范围  $10 \sim 35 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

采用与上述相同的方法分别配制成一定浓度的吲哚美辛系列溶液, 于 278 nm 处测定光密度值, 得回归方程(2):  $D_1 = 0.0407C_1 + 0.0186$  ( $n=5$ ),  $r=0.9998$ , 线性范围  $5 \sim 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

精密称取沙丁胺醇 50 mg, 置 100 ml 量瓶中, 加 pH 7.4 磷酸盐缓冲液至刻度, 摇匀。同法分别配制成一定浓度的沙丁胺醇系列溶液, 于 278 nm 处测定光密度值  $D_2$ , 得回归方程(3):  $D_2 = 0.0063C_2 + 0.0021$  ( $n=5$ ),  $r=0.9999$ , 线性范围  $30 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

由于吲哚美辛对沙丁胺醇的测定有干扰, 所以采用双波长法消除此干扰, 即  $D_{278\text{沙}} = D_{278\text{吲+沙}} - D_{278\text{吲}}$ 。具体方法如下: 将吲哚美辛在 320 nm 光密度值  $D$  代入曲线方程(1), 计算出吲哚美辛的浓度, 再代入曲线方程(2), 求出吲哚美辛在 278 nm 处光密度  $D_1$ ,  $D_{278\text{沙}} = \text{实测值} - D_1$ , 代入沙丁胺醇的标准曲线方程(3)即可。

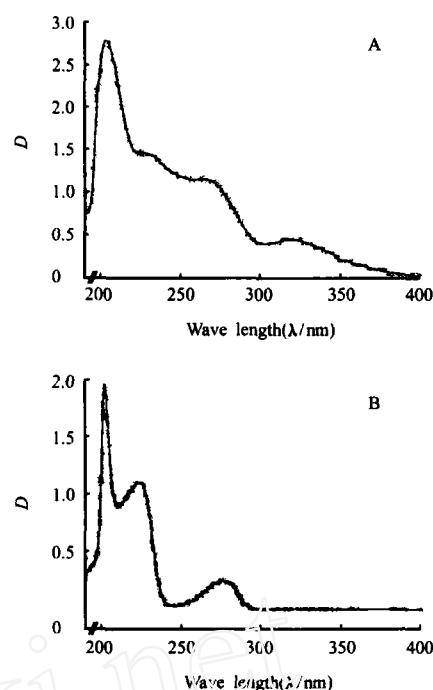


图 1 吲哚美辛(A)和沙丁胺醇(B)紫外吸收光谱图  
Fig 1 UV spectra of indomethacin(A) and salbutamol(B)

2.1.3 回收率试验 分别配制高、中、低不同浓度的标准品溶液各 3 份, 用 pH 7.4 磷酸盐缓冲液稀释至刻度。以 pH 7.4 磷酸盐缓冲液作为空白对照, 在选择的波长下, 测定光密度值。代入相应标准曲线, 进行含量计算, 结果吲哚美辛在 320 nm 和 278 nm 的平均回收率分别为 98.7% 和 98.2%, RSD 分别为 0.90% 和 0.81% ( $n=3$ ); 沙丁胺醇的平均回收率为 99.7%, RSD 为 0.73% ( $n=3$ )。

### 2.2 体外透皮吸收试验

2.2.1 供给液配制 取  $0.33 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸氢二钠 85 ml 和  $0.33 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸二氢钾 15 ml 混合, 加入 0.9% 氯化钠注射液 2 900 ml, 即得 pH 7.4 的  $0.011 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸盐缓冲液(PBS)。取适量该 PBS, 分别加入足量的吲哚美辛和沙丁胺醇,  $37^\circ\text{C}$  恒温振荡过夜, 使成饱和溶液后,  $-4^\circ\text{C}$  保存备用, 若 pH 有变动用氢氧化钠或盐酸调整。

2.2.2 离体皮肤制备和促进剂预处理<sup>[1]</sup> SD雄性大鼠, 体质量( $200 \pm 20$ ) g, 断颈处死, 即刻用手术剪刀和飞利浦电动脱毛器剔除腹部的鼠毛, 剥离腹部皮肤, 小心去尽皮下组织和脂肪, 用生理盐水洗净, 铝箔包裹, 放于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱保存备用。实验前将皮肤取出, 于  $37^\circ\text{C}$  生理盐水中解冻, 以纱布覆盖在角质层面。使纱布紧贴在皮肤上以确保促进剂与皮肤接触良好。在纱布上滴加促进剂 0.5 ml, 保持扩散至整个皮肤表面并与皮肤接触 12 h, 除去纱布用生

理盐水洗净后立即使用。

2.2.3 操作方法 将处理后皮肤固定于 Valia-Chien 水平扩散池上,使角质层面向供给池,其中放入 4 ml 供给液,另一面为 4 ml 接收液(pH 7.4 的磷酸盐缓冲液 PBS),恒温水浴循环(37±1)℃,磁力搅拌器搅拌(300 r·min<sup>-1</sup>)。在设定时间(0.5、1、2、4、6、9、12 h)从接受池取样 4 ml 及时补充等体积 37℃ 接收液。取出的接收液用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,将滤液冷至室温,以同法获取的空白液作对照,在 278 nm 和 320 nm 处测定光密度值。

2.2.4 数据处理 单位面积透皮累积渗透量 Q 按下式计算:  $Q = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$ ,式中 V 为扩散

池体积(4 ml),V<sub>i</sub>为取样体积(4 ml),C<sub>n</sub>和 C<sub>i</sub>分别为第 n 次和第 i 次取样时接收液的浓度。 $\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i$ 为取样时带走的药物累计和。以扩散平衡后的 Q 对渗透时间 t 进行线性回归,所得直线斜率为药物的渗透速率 J(μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>)即单位时间内药物透过单位面积的渗透量。采用 Excel 软件对数据进行配对 t 检验。

2.2.5 结果 用透皮促进剂预处理过的离体大鼠皮肤,分别考察了油酸、丙二醇、氮酮、薄荷油、NMP、氮酮与丙二醇合用(浓度 1:1)等促进剂对 IMC 和 SAL 体外透皮行为的影响,并与未经预处理的空白皮肤上的渗透行为作比较,包括渗透量和渗透速率等指标(图 2A、2B,表 1、表 2)。

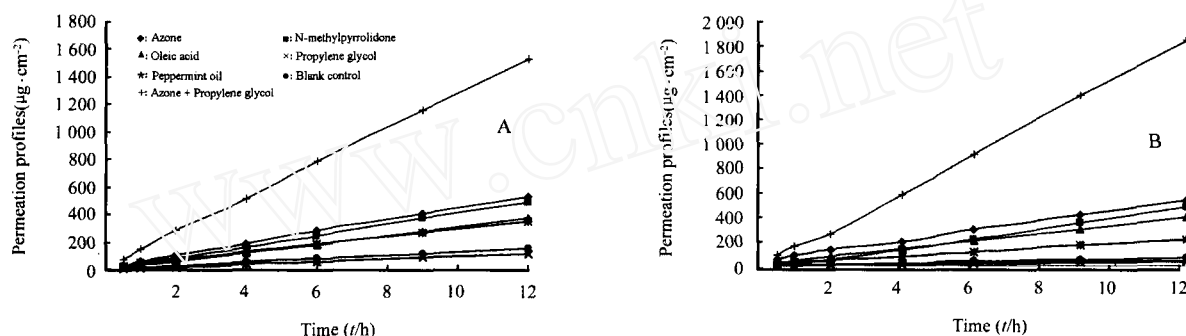


图 2 IMC(A)和 SAL(B)经过不同透皮促进剂预处理皮肤的累计渗透量

Fig 2 Permeation profiles of IMC (A) and SAL (B) across different enhancer pretreated rat skin (n=6)

表 1 IMC 经过不同透皮促进剂预处理皮肤的渗透参数

Tab 1 Penetrative flux of IMC across penetration enhancer pretreated rat skin

Enhancer	Q-t(equations)	r	J/μg·cm <sup>-2</sup> ·h <sup>-1</sup>	EF
Azone	Q= 43.842t+15.098	0.999 4	43.84	3.40
N-methylpyrrolidone	Q= 40.887t+5.010	0.999 7	40.89	3.17
Oleic acid	Q= 31.259t-2.919	0.999 8	31.26	2.42
Propylene glycol	Q= 9.890t-0.2488	0.998 9	9.89	0.77
Peppermint oil	Q= 29.647t-0.337	0.998 9	29.65	2.30
Azone + Propylene glycol	Q=125.91t+20.905	0.999 7	125.91	9.76
Control	Q= 12.895t+1.791	0.999 4	12.90	—

结果表明,氮酮、N-甲基-吡咯烷酮、薄荷油、油酸、氮酮与丙二醇合用对 IMC 和 SAL 都有良好的促渗作用,与空白皮肤相比,能显著提高 IMC 和 SAL 的渗透速率(P<0.01),尤以氮酮与丙二醇合

用的促渗作用最强, J<sub>IMC</sub> = 125.91 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>, J<sub>SAL</sub> = 155.94 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>,而单独用丙二醇对吲哚美辛和沙丁胺醇无促进作用,渗透速率无显著性差异。

表 2 SAL 经过不同透皮促进剂预处理皮肤的渗透参数  
Tab 2 Penetrative flux of SAL across penetration enhancer pretreated rat skin

Enhancer	Q-t(equations)	r	J/ $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	EF
Azone	Q= 42.704t+33.814	0.999 1	42.70	7.86
N-methylpyrrolidone	Q= 43.351t-36.94	0.999 5	43.35	7.98
Oleic acid	Q= 28.52t-11.977	0.999 3	28.52	5.25
Propylene glycol	Q= 3.050t-1.585	0.999 1	3.05	0.56
Peppermint oil	Q= 16.912t+11.166	0.999 0	16.91	3.11
Azone+ Propylene glycol	Q=155.94t-17.106	0.999 2	155.94	28.72
Control	Q= 5.432t+1.329	0.999 5	5.43	-

(n=6)

### 3 讨论

本研究结果表明,吡啶美辛和沙丁胺醇的经皮扩散呈零级动力学过程,累积渗透量与渗透时间之间呈良好的线性关系。与未经透皮促进剂预处理的对照组平均皮肤渗透率相比,氮酮与丙二醇合用、氮酮、N-甲基-吡咯烷酮、油酸、薄荷油等具有一定的促渗效果,吡啶美辛的最高增渗比为 9.76、沙丁胺醇的最高增渗比可达 28.72。

本实验中,吡啶美辛是亲脂性药物,溶解度为  $0.014 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,沙丁胺醇是亲水性药物,溶解度为  $3.2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。氮酮和 N-甲基-吡咯烷酮对两种药物都有明显的促渗作用,说明氮酮和 N-甲基-吡咯烷酮对亲水性药物和亲脂性药物都具有良好的促渗效果。氮酮的作用机制是降低了角质层中类脂的含量,破坏角质层中类脂质的结构和细胞间脂质排列有序性,使膜脂流动性增加。N-甲基-吡咯烷酮则通过低浓度分配进入角蛋白,影响角质层脂质流动性,促进药物在角质层的分配并增加角质层的含水量来达到促渗效果。

在经皮吸收制剂的研究中,很多单一的促渗剂都难以达到理想的促渗效果,因此常选择两种或多种促渗剂联用<sup>[2-3]</sup>。本实验采用氮酮-丙二醇系统,丙二醇常被用作脂溶性药物的助溶剂,可以使角蛋白溶剂化,降低药物和组织间的作用力,其在充分水

合的组织中单独使用时促渗效果不明显,甚至会抑制药物的渗透。但和其他促渗剂联用有协同效应,并且联用时最大促渗效果与两种促渗剂最佳浓度配比有关<sup>[4]</sup>,这一点将在后续的实验中进一步研究探讨。

研究推测丙二醇可以增加氮酮到达脂质双分子层的数量,其本身又可渗入皮肤溶解角蛋白并与之形成氢键结合,从而减少药物与角蛋白的结合,减少药物扩散阻力;另一方面,氮酮也可使更多地丙二醇进入角质层细胞,缩短氮酮在角质层的滞留时间<sup>[5]</sup>。本实验结果也初步证明了氮酮与丙二醇合用时药物的透皮速率显著高于两者单独应用。

### [参考文献]

- [1] 毕殿洲. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:441.
- [2] Mitragotri S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery[J]. Pharm Res,2000,17:1354-1359.
- [3] Finnin B C, Morgan T M. Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential[J]. J Pharm Sci, 1999, 88:955-959.
- [4] Karande P, Jain A, Mitragotri S. Insights into synergistic interactions in binary mixtures of chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery[J]. J Contr Rel,2006,115:85-93.
- [5] Williams A C, Barry B W. Penetration enhancers[J]. Adv Drug Deliv Rev,2004,56:603-618.

[收稿日期] 2007-01-23

[修回日期] 2007-03-22

[本文编辑] 尹 茶