

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.23.003

不同促渗剂对右旋酮洛芬氨丁三醇水凝胶贴剂透皮吸收的影响

陈永顺, 杨金霞, 王启斌[△]

(湖北省十堰市太和医院·湖北医药学院附属太和医院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨不同促渗剂对右旋酮洛芬氨丁三醇(DKT)水凝胶贴剂透皮吸收的影响。方法 采用改良 Franz 扩散池,以高效液相色谱法检测一元促渗剂及多元促渗剂对 DKT 水凝胶贴剂累积渗透量的影响。比较无促渗剂组和含促渗剂组在比格犬体内的药代动力学(简称药动学)参数,考察其体内促渗效果。结果 体外透皮试验中,以 4% 氮酮联用 10% 丙二醇的效果最好,其促渗倍率提高至无渗透促进剂的 3.22 倍。在药动学试验中,含促渗剂组与无促渗剂组的药动学参数 0~24 h 药时曲线下面积(AUC_{0-24h})分别为 $(26.22 \pm 1.17) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 和 $(10.56 \pm 0.32) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$,两者比值为 2.48。结论 4% 氮酮联用 10% 丙二醇的促渗作用最好,可作为 DKT 水凝胶贴剂的促渗剂。

关键词:右旋酮洛芬氨丁三醇;水凝胶贴剂;促渗剂;透皮吸收;药代动力学

中图分类号:R965;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)23-0013-05

Effect of Different Penetration Enhancers on the Transdermal Permeability of Dexketoprofen Trometamol Hydrogel Patch

CHEN Yongshun, YANG Jinxia, WANG Qibin

(Taihe Hospital · Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the effect of penetration enhancers on the transdermal permeability of dexketoprofen(DKT) trometamol hydrogel patch. **Methods** Modified Franz diffusion cell was used. HPLC method was adopted to detect the effect of a penetration enhancer and multiple penetration enhancers on accumulative permeation quantity of DKT trometamol in the hydrogel patch. The pharmacokinetic parameters *in vivo* in beagle dogs were compared between the non-penetration enhancer group and the penetration enhancer group, and the transdermal permeability of dexketoprofen trometamol hydrogel patch *in vivo* was studied. **Results** *In vitro* transdermal test showed that 4% azone combined with 10% propylene glycol had the best penetrative effect, and its penetration rate was the 3.22-fold enhancement of the no-penetration enhancer group. In the pharmacokinetic experiment, AUC_{0-24h} of DKT hydrogel patch included transdermal penetration and without transdermal penetration were $(26.22 \pm 1.17) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ and $(10.56 \pm 0.32) \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ with the ratio of 2.48. **Conclusion** 4% azone combined with 10% propylene glycol has the best penetrative effect, which can be used as the enhancer for DKT trometamol hydrogel patch.

Key words: dexketoprofen trometamol; hydrogel patch; penetration enhancer; transdermal penetration; pharmacokinetics

右旋酮洛芬氨丁三醇(DKT)是具有苯丙酸结构的非甾体抗炎药,具有抗炎、抗风湿和镇痛药理活性^[1-2]。但其半衰期较短,有效血药浓度维持时间有限,对胃肠道刺激性较大。水凝胶贴剂具有无刺激性、载药量大、透皮效果好、生物利用度高及透气性好等优点^[3]。将 DKT 制成水凝胶贴剂,可发挥长效镇痛作用,减少胃肠道不良反应。皮肤的屏障作用限制了大多数药物的有效吸收,故在贴剂的处方中会添加合适的促渗剂,以促进药物的透皮吸收。目前,常用促渗剂有尿素、油酸、氮酮、薄荷醇、丙二醇及 *N*-甲基吡咯烷酮等。在前期试验^[4]的基础上,本研究中采用体外透皮吸收法,考察一元促渗剂及多元促渗剂对 DKT 水凝胶贴剂的促渗作用,以优选促渗剂;同时研究了 DKT 水凝胶贴剂(无促渗剂组和含促渗剂组)在比格犬体内的药代动力学,考察其体内促渗效果。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

Waters 600 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);改良 Franz 扩散池(自制);BS224S 型电子天平(北京赛多利斯仪器有限公司,精度为 0.000 1 g);TGL-16BG 型台式高速离心机(上海安亭科学仪器厂);SK-1 型快速混匀器(天津药典标准仪器厂);氮气流干仪(上海郅曹电子科技有限公司)。

1.2 试药

右旋酮洛芬氨丁三醇(武汉远成共创科技有限公司,批号为 20190215);右旋酮洛芬氨丁三醇对照品(中国药品生物制品检定所,批号为 180316-20150,纯度为 99.36%);萘普生钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100330-200702);聚丙烯酸 Viscomate NP800(山东精细化工有限公司,批号为 20180926);氮

第一作者:陈永顺,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药物制剂学,(电话)0719-8801129(电子信箱)624848759@qq.com。

[△]通信作者:王启斌,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0719-8801163,(电子信箱)wqbwqb@sina.com。

酮(浙江利康化工有限公司,批号为20190621);EDTA(天津市百世化工有限公司,批号为20080609);聚维酮K-90(国药集团化学试剂有限公司,批号为7600162502);尿素(青岛海洋化工厂,批号为20081126);甘羟铝(批号为20190618)、丙二醇(批号为20190118)均购自天津市福晨化学试剂厂;油酸(批号为20190230)、N-甲基吡咯烷酮(批号为20190619),均购自天津市博迪化工有限公司;乙腈(色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司)。

1.3 动物

Wistar大鼠,雄性,体质量为 (200 ± 20) g,动物合格证号为SCYY(鄂)2019-0011;比格犬,6只,雌雄各半,体质量为 (15 ± 0.2) kg,动物合格证号为SCYY(鄂)2019-0028。所有动物均由湖北医药学院实验动物中心提供,试验的操作规程和协议都按照湖北医药学院动物保护和使用委员会颁布的试验动物使用和保护指导守则进行。Wistar大鼠和比格犬每天供给统一的饲料和水,饲养温度为室温($20 \sim 24$ ℃)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 色谱条件^[5]

色谱柱:Kromasil C₁₈柱(250 mm × 6.0 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲溶液(68 g 磷酸二氢钾溶于1000 mL水中,磷酸调节pH至3.5)-乙腈-水(2:43:55, V/V/V);测定波长:257.00 nm;流速:1 mL/min;进样量:20 μL;柱温:35℃。

2.1.2 溶液制备与测定

取DKT对照品适量,精密称定,置100 mL容量瓶中,用流动相稀释至刻度,配制质量浓度为800 mg/L的对照品溶液,备用。取DKT对照品溶液、空白贴剂(阴性对照品溶液)和DKT贴剂的透皮吸收试验的接收液(供试品溶液),经0.22 μm微孔滤膜过滤,按拟订色谱条件进样分析。DKT的保留时间为9.26 min,色谱图见图1。

2.1.3 方法学考察

线性关系考察:将对照品溶液用流动相稀释为质量

浓度分别为2, 10, 20, 100, 200, 400, 800 mg/L的系列溶液。分别取20 μL,注入色谱仪,按拟订色谱条件测定。以峰面积(Y)为纵坐标、进样质量浓度(X, mg/L)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 9\,258X - 165$ ($r = 0.9998$)。结果表明,DKT质量浓度在2~800 mg/L范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取质量浓度为100 mg/L的对照品溶液,按拟订色谱条件进样20 μL,连续测定3 d。结果DKT的日内RSD和日间RSD分别为0.21%和0.48% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

加样回收试验:精密吸取已知含量的DKT供试品溶液1.0 mL,置10 mL刻度管中,共9份,每组3份,分别精密加入100 mg/L的对照品溶液0.2, 0.4, 0.6 mL,各3份,混匀,经0.45 μm微孔滤膜过滤,按拟订色谱条件进样20 μL,测定峰面积。结果DKT的平均加样回收率为98.22%, RSD为1.86% ($n = 9$)。

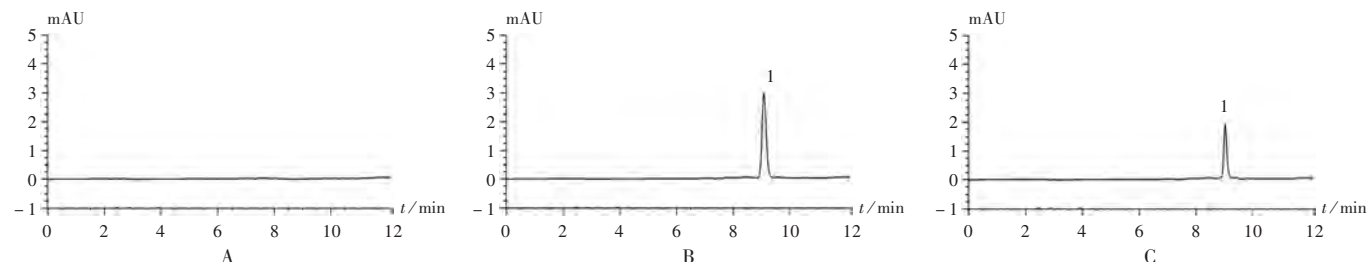
稳定性试验:取质量浓度为100 mg/L的对照品溶液20 μL,分别于0, 4, 6, 12, 24 h时进样测定。结果含量的RSD为0.23% ($n = 6$),表明DKT对照品溶液在24 h内稳定性良好。

2.2 DKT水凝胶贴剂制备^[4]

称取聚维酮K-90 2 g, EDTA 0.15 g,溶于63.05 g纯化水中,加入DKT原料药2.5 g,搅拌均匀,作为A相;取25 g甘油,依次加入促渗剂适量、甘羟铝0.3 g、聚丙烯酸Viscomate NP-800 5 g,搅拌均匀,作为B相,处方总量100 g。取大小合适的搅拌锅,加入B相,搅拌15 min后倒入A相,继续搅拌1.0 h,静置0.5 h,均匀涂于无纺布上,盖上背衬,室温放置2 h,即得。每片贴剂剪裁为5 cm × 10 cm大小,含DKT 0.25 g,含药膏质量10 g。

2.3 体外经皮渗透试验^[4]

取处理好的Wistar雄性大鼠腹部离体全皮,固定于改良Franz扩散池(有效扩散面积为1.5 cm²)的两室之间,角质层面面向供给室,将DKT水凝胶贴剂贴在皮肤角质层面上。接受池中加入50 mL PBS缓冲液(pH = 7.4)作为接受液,保持磁力搅拌速率为300 r/min,恒温水浴为 (32 ± 0.5) ℃。分别于试验开始后的1, 2, 4, 6, 8, 10,



1. 右旋酮洛芬氨丁三醇

A. 阴性对照品溶液 B. 对照品溶液 C. 供试品溶液

图1 高效液相色谱图

12, 24 h 从接受池中取样 0.5 mL, 同时补充 0.5 mL PBS 缓冲液。样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 按拟订色谱条件进样测定, 计算药物浓度, 根据公式 $Q_n = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V) / A$, 其中, A 为有效扩散面积, V 为取样体积, V_0 为接受液总体积, C_n 和 C_i 分别是第 n 个和第 i 个取样点的药物浓度, 计算药物单位面积的累积经皮渗透量 (Q_n), 以 Q_n 对时间作图, 并对直线进行线性回归, 直线的斜率为渗透速率。

2.4 不同促渗剂对 DKT 水凝胶贴剂透皮吸收的影响

2.4.1 促渗剂种类及浓度选择

常用的促渗剂包括有机溶剂类(乙醇、丙二醇、醋酸乙酯、二甲基亚砷及其同类物质)、有机酸、脂肪醇类(油酸、亚油酸、月桂醇)、氮酮及其同系物、表面活性剂、角质保湿与软化剂类(尿素、水杨酸、吡咯酮类)、萜烯类(薄荷醇、樟脑、柠檬烯)等。参考文献[5-13], 选择常用促渗剂尿素、油酸、氮酮、薄荷醇、丙二醇及 N -甲基吡咯烷酮考察其对 DKT 水凝胶贴剂透皮吸收的影响。促渗剂常用剂量结合试验中的实际情况, 设置以下不同的质量分数进行试验: 5%, 10% 的尿素; 3%, 5% 的油酸; 2%, 4% 的氮酮; 3%, 5% 的薄荷醇; 10%, 20% 的丙二醇; 3%, 5% 的 N -甲基吡咯烷酮。

2.4.2 一元促渗剂的影响

按 2.4.1 项下选择促渗剂及不同质量浓度, 以不加促渗剂作为空白对照组, 计算其累积透过量、稳态渗透速率及促渗倍率。结果见表 1。结果显示, 除尿素外, 油酸、氮酮、薄荷醇、丙二醇及 N -甲基吡咯烷酮对 DKT 均有一定促渗作用。以 4% 氮酮的作用最强, 10% 丙二醇作用次之, 促渗效果依次为 4% 氮酮 > 2% 氮酮 > 10% 丙二醇 > 5% 薄荷醇 > 5% 丙二醇 > 5% 油酸 > 5%

表 1 一元促渗剂作用下的 DKT 透皮渗透速率 ($n=3$)

促渗剂	渗透速率 [$\bar{X} \pm s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	促渗倍率	时滞 ($\bar{X} \pm s, \text{h}$)
无促渗剂	32.42 ± 0.56		0.48 ± 0.03
5% 尿素	27.56 ± 0.29*	0.85	0.44 ± 0.16
10% 尿素	29.83 ± 0.63	0.92	0.46 ± 0.18
3% 油酸	36.96 ± 0.44*	1.14	0.55 ± 0.17
5% 油酸	41.50 ± 0.26*	1.28	0.62 ± 0.25
2% 氮酮	50.58 ± 0.82**	1.56	0.41 ± 0.13
4% 氮酮	58.03 ± 0.62**	1.79	0.45 ± 0.32
3% 薄荷醇	40.56 ± 0.53*	1.25	0.65 ± 0.33
5% 薄荷醇	45.06 ± 0.48**	1.39	0.28 ± 0.12
5% 丙二醇	44.74 ± 0.69**	1.38	0.66 ± 0.31
10% 丙二醇	50.25 ± 0.47**	1.55	0.40 ± 0.22
3% N -甲基吡咯烷酮	36.31 ± 0.62	1.12	0.75 ± 0.33
5% N -甲基吡咯烷酮	41.17 ± 0.55*	1.27	0.44 ± 0.16

注: 与无促渗剂比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。表 2 同。

N -甲基吡咯烷酮 > 3% 薄荷醇。而尿素则显示了一定程度的抑制作用, 且随着质量浓度的增加, 抑制作用增强。

2.4.3 多元促渗剂的影响

根据一元促渗剂试验结果选择合适的促渗剂进行联用, 参考文献[14-16], 丙二醇具有较好促渗作用, 又能增加 DKT 的溶解度, 故主要考察丙二醇与其他促渗剂联合使用的效果。根据 2.4.2 项下试验结果分别设置以下试验组: 5% 油酸 + 10% 丙二醇、5% 尿素 + 10% 丙二醇、4% 氮酮 + 10% 丙二醇、5% 薄荷醇 + 10% 丙二醇及 5% N -甲基吡咯烷酮 + 10% 丙二醇。按 2.3 项下方法进行体外透皮渗透试验, 以不加促渗剂作为空白对照组, 计算其累积透过量、稳态渗透速率及促渗倍率。结果见表 2。可见, 丙二醇联合其他促渗剂的促渗效果明显优于单一促渗剂, 其中以 4% 氮酮 + 10% 丙二醇联合使用促渗透作用最强, 其促渗倍率提高至无渗透促进剂的 3.22 倍。

表 2 多元促渗剂作用下的 DKT 透皮渗透速率 ($n=3$)

促渗剂	渗透速率 [$\bar{X} \pm s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$]	促渗倍率	时滞 ($\bar{X} \pm s, \text{h}$)
无促渗剂	32.42 ± 0.56		0.48 ± 0.13
5% 油酸 + 10% 丙二醇	80.40 ± 1.28**	2.48	0.52 ± 0.16
5% 尿素 + 10% 丙二醇	60.63 ± 2.32*	1.87	0.45 ± 0.11
4% 氮酮 + 10% 丙二醇	104.39 ± 2.63**	3.22	0.65 ± 0.12
5% 薄荷醇 + 10% 丙二醇	85.91 ± 1.86**	2.65	0.37 ± 0.18
5% N -甲基吡咯烷酮 + 10% 丙二醇	77.16 ± 2.43**	2.38	0.49 ± 0.14

2.5 DKT 水凝胶贴剂药代动力学研究^[17-18]

2.5.1 色谱条件^[19]

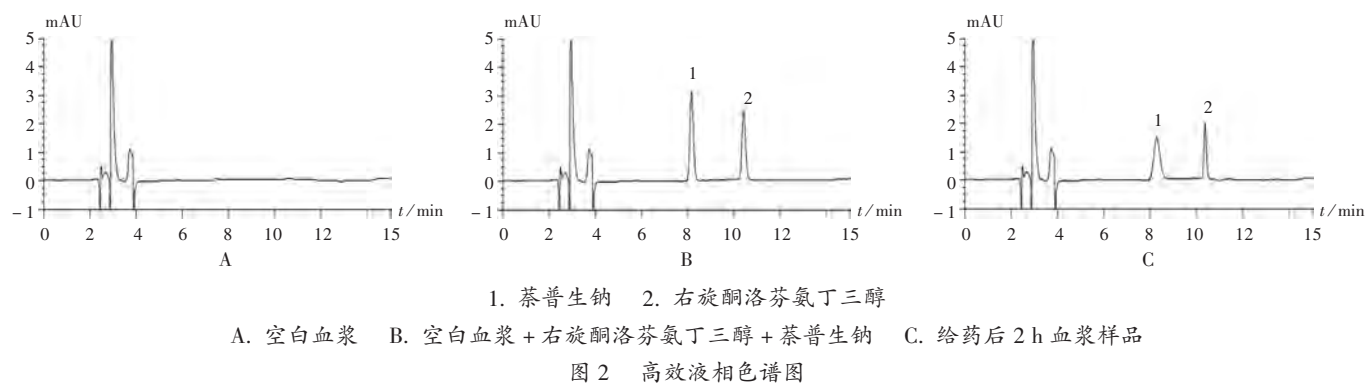
色谱柱: Kromasil C₁₈ 柱 (200 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 5 mol/L 磷酸盐缓冲溶液 - 乙腈 (73:27, V/V); 测定波长: 260 nm; 流速: 1 mL/min; 进样量: 20 μL; 柱温: 35 ℃。

2.5.2 血浆样品处理

取比格犬血浆 200 μL, 置离心管中, 加入 10 μL 茶普生钠内标溶液 (250 μg/mL), 振荡, 混匀。加入 0.1 mL 盐酸 (0.1 mol/L), 涡旋混匀 1 min, 加入乙醚 3 mL, 涡旋混匀 3 min。吸取上清液 2 mL 置离心管中, 40 ℃ 氮气仪吹干。残渣加入 200 μL 甲醇溶解, 涡旋混匀 1.0 min, 12 000 r/min 离心 5.0 min, 取上清液 20 μL, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 按拟订色谱条件进样测定。

2.5.3 方法专属性考察

取 DKT 对照品 100 mg, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇溶解, 定容至刻度, 配制成质量浓度为 1 000 μg/mL 的 DKT 对照品贮备液。用甲醇稀释成质量浓度为 100, 50, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 μg/mL 的对照品系列溶液, 置 4 ℃ 下保存, 备用。取茶普生钠对照



品 100 mg, 精密称定, 置 100 mL 容量瓶中, 加甲醇溶解, 定容至刻度, 配制成质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的萘普生钠对照品贮备液, 用甲醇稀释成质量浓度为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的内标溶液, 置 4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存, 备用。分别取比格犬空白血浆, 加有 DKT 和内标萘普生钠对照品贮备液的空白血浆和样品血浆, 按 2.5.2 项下方法处理, 按拟订色谱条件进样测定, 记录色谱图。可见, 血浆内源性物质不干扰 DKT 及内标萘普生钠的测定, DKT 的保留时间为 10.45 min, 内标萘普生钠的保留时间为 8.23 min。详见图 2。

2.5.4 方法学考察

线性关系考察: 取比格犬空白血浆 200 μL , 分别加入 2.5.3 项下对照品系列溶液 20 μL , 配成 10, 5, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.062 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准血浆样品, 按 2.5.2 项下方法处理, 测定 DKT 与萘普生钠的峰面积。以 DKT 的质量浓度 (X , $\mu\text{g}/\text{mL}$) 为横坐标、DKT 与萘普生钠的峰面积比为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 得标准曲线方程 $Y = 17\,862X - 2\,438.6$ ($r = 0.9982$)。结果表明, DKT 质量浓度在 0.062 5 ~ 10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验: 分别取比格犬空白血浆 200 μL 若干份, 加入不同质量浓度的 DKT 对照品溶液, 制成高、中、低 3 个质量浓度 (5, 0.5, 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的血浆样品, 混匀后按 2.5.2 项下方法处理并进样分析。每个质量浓度配制 3 个样本, 连续测定 3 d, 日内及日间各重复 5 次。结果的 RSD 均小于 4.86% ($n = 5$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 将高、中、低 3 个质量浓度的血浆样品分别于室温放置 24 h、-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存 24 h、冻融循环 (-20 $^{\circ}\text{C}$) 3 次后, 分别按 2.5.2 项下方法处理。结果血浆样品 DKT 含量的 RSD 均小于 4.92% ($n = 5$), 表明 24 h 内血浆样品稳定性良好。

提取回收率试验: 取高、中、低 3 个质量浓度 (5, 0.5, 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的血浆样品, 按 2.5.2 项下方法处理, 取 20 μL 进样, 得 DKT 峰面积为 A_1 , 另取 DKT 相同

质量浓度标准溶液直接进样, 所得峰面积为 A_2 , 依法计算提取回收率。结果提取回收率在 92.52% ~ 94.68% 之间。

2.5.5 给药方案与血样采集

取健康比格犬 6 只, 随机分为两组, 每组 3 只, 一组为无促渗剂 DKT 水凝胶贴剂, 另一组为 DKT 水凝胶贴剂 (含 4% 氮酮 + 10% 丙二醇)。给药前 2 d 于犬左上腹部剃毛, 饲养待用, 腹部剃毛区紧密贴敷 DKT 水凝胶贴剂, 给犬穿上棉质背心以防贴剂被撕落。给药前 12 h 禁食不禁饮。分别于给药前和给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 h 时从犬前肢内侧下静脉取血 2 mL。按 2.5.2 项下方法处理, HPLC 法测定血药浓度, 并绘制血药浓度 - 时间 ($C-t$) 曲线, 见图 3。可见, DKT 水凝胶贴剂的达峰时间较长, 且能较长时间维持较高血药浓度, 具有缓释药特征; 两者 0 ~ 24 h 药时曲线下面积 ($AUC_{0-24\text{h}}$) 差异显著, 含促渗剂的 DKT 水凝胶贴剂是无促渗剂的 2.48 倍, 表明两者体内促渗倍率达 2.48 倍, 含 4% 氮酮 + 10% 丙二醇促渗剂的 DKT 水凝胶贴剂具有较好的透皮吸收性能。

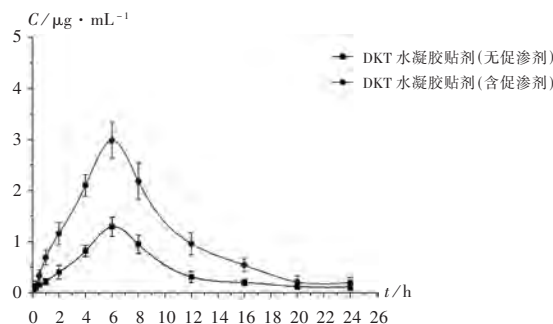


图 3 右旋酮洛芬氨丁三醇在比格犬体内平均血药浓度 - 时间曲线图 ($n = 3$)

采用 DAS2.0 药代动力学软件对药物浓度 - 时间数据进行处理, 对血药浓度数据进行曲线拟合, 其药代动力学参数见表 3。应用 SPSS13.0 统计学软件对两组贴剂的主要药动学参数进行分析, 行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。DKT 水凝胶贴剂给药后的平均血药浓度 - 时间曲线均符合二室模型。与无促渗剂组相

比,DKT水凝胶贴剂达峰浓度($C_{\max}$)及 $AUC_{0\rightarrow 24\text{ h}}$ 均显著增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 比格犬给药后主要药代动力学参数($\bar{X} \pm s, n=3$)

参数	DKT水凝胶贴剂(无促渗剂)	DKT水凝胶贴剂(含促渗剂)
$t_{\max}(\text{h})$	6.08 ± 0.12	5.88 ± 0.14
$C_{\max}(\mu\text{g}/\text{mL})$	1.29 ± 0.25	$2.98 \pm 0.22^*$
$t_{1/2\alpha}(\text{h})$	1.85 ± 0.11	1.86 ± 0.26
$t_{1/2\beta}(\text{h})$	2.33 ± 0.35	$10.11 \pm 0.26^*$
$AUC_{0\rightarrow 24\text{ h}}(\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L})$	10.56 ± 0.32	$26.22 \pm 1.17^*$
$AUC_{0\rightarrow \infty}(\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L})$	11.29 ± 1.08	$27.47 \pm 1.28^*$
$MRT_{0\rightarrow \infty}(\text{h})$	8.32 ± 0.32	8.17 ± 0.28
$MRT_{0\rightarrow \infty}(\text{h})$	10.52 ± 0.52	12.39 ± 0.48

注:与DKT水凝胶贴剂(无促渗剂)比较,* $P < 0.05$ 。 $t_{\max}$ 为达峰时间, $C_{\max}$ 为峰浓度, $t_{1/2\alpha}$ 为分布相半衰期, $t_{1/2\beta}$ 为消除相半衰期, AUC 为血药浓度-时间曲线下面积, MRT 为平均滞留时间。

3 讨论

对于透皮性差的药物,促渗剂发挥着重要作用,选择合适的促渗剂是制剂研究中非常重要的一环。目前,促渗剂既可单独使用,也可联合使用。本研究中考察了一元促渗剂及多元促渗剂对DKT水凝胶贴剂的影响,结果表明,联合使用促渗剂的促渗效果明显优于单一促渗剂。其中,4%氮酮联合10%丙二醇的促渗透作用最强。氮酮主要作用于细胞脂质双分子层,对生物膜类脂具有特异性溶解和破坏作用,能增加类脂膜的不连续性,对亲水性药物的促渗作用较强。丙二醇增加促渗剂及药物溶解度的同时可发挥协同作用,可渗入皮肤,溶解 α -蛋白,并与之形成氢键,减少 α -蛋白与药物的结合,从而促进药物的透皮吸收,但高浓度的丙二醇可能对皮肤产生伤害及刺激^[20]。氮酮与丙二醇联合使用产生协同作用,其促渗倍率提高至无渗透促进剂的3.22倍,可以选择其作为DKT水凝胶贴剂的促渗剂。以5%尿素+10%丙二醇的效果最差。尿素作为角质层水化剂,显示出渗透抑制作用,且随着浓度的增加抑制作用增强,作用机制尚不清楚,与丙二醇合用后,两者的联合促渗透作用有所提高。此外,5%油酸、5%薄荷醇及5%N-甲基吡咯烷酮与丙二醇合用后,促渗透能力均有较大幅度提升。

在DKT水凝胶贴剂的处方研究中,本研究中重点考察了不同促渗剂及其联用对DKT透皮吸收的影响,以离体皮肤为参考,本研究中进一步考察了该贴剂在大鼠体内的药代动力学参数,可为临床应用提供参考。

DKT水凝胶贴剂在比格犬体内符合二室模型,含促渗剂组与无促渗剂组的药代动力学参数 $AUC_{0\rightarrow 24\text{ h}}$ 分别为 $(26.22 \pm 1.17)\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$ 、 $(10.56 \pm 0.32)\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$,两者比值为2.48,表明含促渗剂体内促渗倍率达2.48倍,

与体外试验促渗倍数(3.22倍)相比有差异,说明透皮吸收体内与体外试验具有相关性,但有一定差异。

参考文献:

- [1] 林国钊,罗华菲.非甾体抗炎药外用剂型概况及新载体研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(11):1246-1255.
- [2] HANAN M, MOON JY. A review of dextropropofol trometamol in acute pain[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(2): 189-202.
- [3] 侯雪梅,丁宝月,张 伟,等.水凝胶贴剂的研究进展及目前存在的问题[J].药学服务与研究,2012,12(6):442-446.
- [4] 杨金霞,陈永顺,董永成.右旋酮洛芬氨丁三醇水凝胶贴剂制备及体外透皮研究[J].中国药师,2017,20(8):1363-1366.
- [5] 滕 欢,何 鑫,马金龙,等.右旋酮洛芬氨丁三醇缓释胶囊的制备及体外释药研究[J].中国药理学杂志,2016,14(2):53-56.
- [6] 张 洁,石凌云,郑 林,等.右旋酮洛芬氨丁三醇速释缓释双层片的研制及其体外释放特性[J].中国医院药学杂志,2013,33(9):680-684.
- [7] 陈永顺,王 刚,杜士明,等.氟比洛芬压敏胶分散型贴剂的制备及体外经皮渗透性考察[J].中国药师,2012,15(7):959-962.
- [8] 葛月宾,熊 莹,徐海燕,等.艾叶油乳-水凝胶贴膏剂的制备与透皮研究[J].中草药,2015,46(24):3661-3665.
- [9] 刘海燕,黄志军,梁 颖,等.常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪经皮渗透性能的影响[J].中国药房,2016,27(1):41-43.
- [10] 李志荣,陈永顺,杜士明,等.不同基质及促渗剂对奥氮平贴剂体外透皮吸收的影响[J].中国药师,2013,16(7):1017-1019.
- [11] 张永萍,徐 剑,谢伟杰.星点设计效应面法优化吡罗美辛水凝胶贴剂基质处方及成型工艺[J].医药导报,2018,37(5):593-599.
- [12] 谢伟杰,张永萍,徐 剑.均匀设计筛选吡罗美辛亲水凝胶贴剂的基质处方[J].中国药房,2017,28(10):1382-1385.
- [13] 曾明辉,李 旭,熊静悦,等.塞来昔布凝胶透皮促渗剂的配方研究[J].西北药学杂志,2018,33(6):781-784.
- [14] 黄 霁,刘淑琴,荣 容,等.促渗剂对氟比洛芬凝胶经皮渗透的影响[J].中国药理学杂志,2008,6(4):176-183.
- [15] 黄文涛,周 进.复方酮康唑凝胶促渗剂的筛选[J].中国药师,2016,19(4):685-688.
- [16] 任丽君,李 岩,孙 婷,等.复方骆驼蓬子水凝胶贴剂透皮吸收促进剂的筛选[J].中国药师,2016,19(10):1834-1836.
- [17] 王 军,方小华,胡拥军.吡罗美辛肠溶滴丸在比格犬体内的药动学研究[J].中国药师,2017,20(4):655-657.
- [18] 何京亚,桑广泽,乔友备,等.芬太尼口颊片在比格犬体内的药动学研究[J].中国药房,2019,30(15):2052-2055.
- [19] 贾樱樱,拜 年.人血浆中右酮洛芬浓度的HPLC法测定[J].抗感染药学,2014,11(2):116-118.
- [20] 何 文,郭咸希,王 军,等.现代药剂学[M].武汉:武汉大学出版社,2012:206-208.

(收稿日期:2020-03-09;二次修回日期:2020-06-19)