

4. 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)

PEG 有多种, 溶于水和胃肠液, 可用作蜡质等骨架的致孔道剂, 亦可用作膜的致孔剂制备包衣缓释制剂。

迄今为止, 口服缓释制剂已得到很大的进展。在口服缓释制剂中缓释微丸的研究引起了国内外研究人员的重视。这是由于不少研究表明, 象缓释微丸这样的多剂量剂型的疗效重现性好和不良反应小等诸方面均比单剂量剂型优越, 这在缓释微丸的特点中也可以看到。

缓释微丸作为一种新的口服缓释剂类型有很好的开发前景, 可根据药物的扩散、溶出和渗透压等特性来设计、完善, 控制药物的释放。当深入研究了药物的缓释系统及生物药剂学的基础理论之后, 利用药物的性质, 采用合理的制备工艺, 应用高分子等学科的新技术, 口服缓释微丸必将取得更大的进展。

参考文献

[1] Tomlinson E. Int J Pharm & Prod Mfr, 1983; 4(3): 49
 [2] 奚念朱. 中国药学杂志, 1992; 27(10): 592~6
 [3] Osol S et al. Remington's Pharmaceutical Sciences.

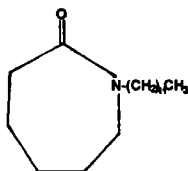
16th. Pennsylvania; Mack Publishing CO, 1980; 1594~611
 [4] 王柏等. 中国药科大学学报, 1989; 20(5): 266
 [5] 陈桂良等. 中国医药工业杂志, 1993; 24(7): 296~9
 [6] 邱怡弘等. 药学学报, 1986; 21(5): 370~6
 [7] Chong-kook kim et al. Drug Dev Ind pharm, 1991; 17(4): 581
 [8] Jedress Z et al. Pharmazie, 1988; 43: 215
 [9] 顾晓晨等. 中国药科大学学报, 1991; 22(2): 72~6
 [10] 南京药学院编. 药剂学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 731~9
 [11] 郑颀. 中国医药工业杂志, 1989; 20(2): 89~93
 [12] 毛凤斐等. 药学学报, 1986; 21(3): 213
 [13] 董志超等. 中国医药工业杂志, 1993; 24(2): 65~8
 [14] Sipos, Tibor (Fohnson and Fohnson). Intestinal tract-soluble, digestion-proinoting enzyme preparations. US Patent, 2,626,109; 30, Dec 1976
 [15] 李端等. 药学学报, 1985; 20: 387
 [16] Wouessidjewe D et al. Preparation of sustained-release trinitrin microgranules ty coating in aqueous media. Labo-Pharma-probl. Tech, 1984; 347: 772~8
 [17] United states Pharmacopeial Convention. Inc. USP XXI. NDXVI. 21th Md; The Board of Trustees, 1985: 862
 [18] Elan Corp. Controlled-release methldopa pharmaceuticals. Belg BE, 901,328; 16, Apr 1985

月桂氮草酮的作用及其应用

刘志邦 梁 君 余谨发*

(总后卫生部药品仪器检验所 北京 100071)

月桂氮草酮又名佐恩 (Azone), 化学名为 1-正十二烷基氮杂环-2-酮, 结构式为:



是七十年代英、美等国从一系列 N-烷基氮杂环酮中开发出来的新型、高效透皮促进

剂。我国于 1984 年首先在上海研制成功, 作为药用辅料已获得卫生部批准, 并由广州助剂化工厂批量生产。现就月桂氮草酮的理化特性、毒副作用、作用机制及其应用等作一概述。

一、月桂氮草酮的理化特性^[1]

Azone 在室温下为无色澄明的液体, 凝固点为 -7℃, 在 50μm 汞柱下沸点为 160℃, 比得为 0.91, 粘度为 45.2 厘泊, 折射率为 1.4701, 不溶地水, 可任意溶于大多数有机溶

* 南昌铁路中心医院药剂科

剂,包括低碳烷烃。

Azone 为七节环的 β -内酰胺化合物,能与 HBr 作用生成盐,遇强酸强碱可裂环而破坏。置棕色玻璃瓶中贮存,在室温下至少可稳定 6 年。

二、月桂氮萘酮的毒副作用

Azone 对小鼠和大鼠的口服急性毒性 LD_{50} 分别为 7g/kg 和 9g/kg 以上,其急性毒性与食物的营养成分相似,是一种非常安全的化合物^[2]。黄恺^[3]用 2%Azone 涂敷家兔皮肤连续 2 个月,涂敷部位未出现任何刺激症状,取给药部位皮肤皮下组织及脏器(心、肝、肾、肺、脾)进行镜检,均未见异常变化。矢田登^[4]在人皮肤的适当部位涂布 100 μ l Azone 4h 后,用酒精仔细将皮肤清洗干净,于 44h 内从角质层及粪便、尿中回收到的 Azone 仅为用量的 0.165 \pm 0.0055%,说明人皮肤对 Azone 本身的吸收是极其微弱的。在体内没有积蓄,对血压、心跳、呼吸、体温等均无影响。刺激性试验时发现,2.5%Azone 对豚鼠皮肤无任何刺激,5%Azone 有轻度刺激,10%Azone 有中度刺激^[3]。但 Wiechers^[2]在人体皮肤上进行试验,即使 Azone 的浓度高达 50% 仍未见有刺激作用。wiechers 还证实 Azone 没有任何光刺激作用或光敏作用,也未见过敏反应或光敏性接触反应。

三、月桂氮萘酮的作用机制

皮肤主要由角质层、表皮、真皮三部分组成,药物穿透皮肤是指药物分子透过皮肤表面结构的角质层、表皮及真皮而进入体内。Stehle 等^[5]在体外测定了长压定通过无毛小鼠角质层、表皮和真皮的渗透系数、扩散系数和时滞,发现长压定通过皮肤的速度相当缓慢,而角质层的屏障作用占皮肤总屏障的 99%。Morimoto 等^[6]用加有 Azone 的 5-氟脲嘧啶涂于裸鼠皮肤,结果从裸鼠皮肤的角质层向真皮渗透量增加约 100 倍,延滞时间约 10 小时;相反,用相同样品作试验,从表皮向真皮或从真皮向角质层的渗透量则不增

加,这说明 Azone 的作用主要是改变药物在角质层中的通透性,对药物在表皮和真皮层中的扩散无明显影响。TOJO 等^[7]以黄体酮、氢化可的松和雌二醇为模型药物研究角质层的储库作用,认为储库作用是由于溶解于角质层中的游离药物或与结合于角质层中的药物所引起的,而结合于角质层中的药物起主要作用。黄恺^[3]认为,Azone 影响了皮肤角质层中扁平角化细胞的有序叠集结构,主要是作用于角质层中的类脂质,使之完全流化,让药物通过。矢田登^[4]总结出药物透皮吸收的公式,即药物通透率(J)=皮肤渗透率(P) \times 皮肤中药物饱和浓度(C)。他认为,改变皮肤结构或增加药物在皮肤中的溶解度,均可使药物渗透率增回,而 Azone 可溶解皮肤脂质或使皮肤蛋白质变性,从而增加药物在角质层的溶解度或扩散性,故能有效地促进药物穿透皮肤。

四、月桂氮萘酮的应用及其注意事项

理论上应用透皮给药系统中的药物应具备以下物理化学特点^[4]:1. 分子量 $<$ 400 道尔顿;2. 每日剂量 $<$ 20mg;3. 低熔点;4. 低极性。然而,实际上约 90% 以上的药物不具备这些物性,必须在处方中加入一定量的促进剂,才能制成理想的透皮给药系统,Azone 就是这种理想、高效的渗透促进剂。1%Azone 的透皮增强作用比 50% 二甲基亚砜或二甲基甲酰胺大 13 倍^[1],它对抗生素、甾体药、安定药、激素类药、抗病毒药、抗癌药等均具有显著的透皮吸收促进作用,广泛应用于软膏剂,霜剂、栓剂、膜剂、搽剂等外用制剂中,可促进主药对皮肤的渗透、增强疗效、减少主药的使用量、降低毒副作用。Wotton 等^[8]用体外实验方法来研究 Azone 对灭滴灵的助渗作用,用含 1%Azone 的灭滴灵制剂,给药 20h 后,用高效液相色谱和气相色谱法测定灭滴灵的含量,结果含 1%Azone 的制剂,有 81% 的灭滴灵透过皮肤,而不含 Azone 的仅有 3% 透过皮肤。stongton^[9]经过研

究证明,0.02%磷酸氯洁霉素加 Azone 的作用,相当于 2.1%磷酸氯洁霉素不加 Azone 的作用,同时证明,5-氟尿嘧啶加 1.8%Azone,透皮作用可增强 94 倍。Touiton 等^[10]报道 5%Azone 可使安定和马来酸咪达唑仑的生物利用度分别提高 43 倍和 86 倍。国内对 Azone 的透皮吸收也进行了不少研究,杨亚惠等^[11]研究比较了含 1%Azone 甲硝唑擦剂与不含 Azone 的甲硝唑擦剂体外透皮吸收的情况,结果证明,含 1%Azone 可显著增加甲硝唑透皮吸收率 2.5 倍,而不含 Azone 的甲硝唑擦剂和 1%纯甲硝唑溶液透皮吸收率基本一致,且这种差异在用药 8h 后才显示极为显著。王晓波证明^[12]Azone 是苯巴比妥栓剂直肠吸收的良好促进剂,含 3%Azone 的苯巴比妥栓与不含 Azone 的苯巴比妥栓相比,24h 内的直肠吸收增加至 238%。屈敬明等^[13]用含 2%Azone 的硝苯啶(5%)乳膏对 17 例 I - II 期高血压患者胸前区外敷,结果 8h 后舒张压明显下降,维持时间达 24h 或更久。一些研究报道^[6,14,15]用 Aznoe 预先处理皮肤,药物可有更强的穿透作用,而且经皮扩散的时滞消失或大大缩短,透皮作用可立即发生。Komada 等^[16]用 Azone 预处理无毛小鼠腹部皮肤 24h,可使抗病毒药 Ara-A 及其前体药物的穿透系数提高 100~1000 倍。徐惠南^[17]的研究证明,经 Azone 处理后的无毛小鼠皮肤可使 Ara-ADA(2',3'-双乙酰阿糖腺苷)的穿透系数提高 44 倍,皮肤经 Azone 处理一次后,药物透过皮肤的促进作用至少可持续 8d。

矢田登^[4]认为,促进剂是增加透皮系统和外用制剂中药物生物利用度的关键,促进剂和其它辅料是大多数透皮吸收处方的必需组分。

Azone 除透皮给药外,不被用于眼,口腔,鼻腔和胃肠道药物输送的穿透增强剂^[2]。

应用 Azone 应注意以下几点:

1. Aznoe 促进渗透作用的大小与其浓度

没有必然联系

Azone 对不同药物的助渗作用不同,其最佳助渗浓度也不同,实验证明,Azone 能增加红霉素的皮肤穿透能力,当红霉素的浓度一定时,改变 Azone 的浓度,红霉素的皮肤穿透能力随着 Azone 浓度的增加而增强,当 Azone 浓度达到 30~40%时,红霉素的皮肤穿透能力最大。除红霉素等少数药物外,对大多数药物,Azone 助渗的最佳浓度为 2~10%^[18]。为了得到最佳的皮肤穿透力,对于每一种药物,甚至每一个处方,都应研究 Azone 的最佳浓度范围。

2. Azone 的助渗作用与皮肤毛孔多少有关

Ritschel 等^[19]测定三个具有不同蛋白结合力、解离常数和表观分配系数的模型药物香豆精、灰黄霉素和心得安通过人头皮与腹部皮肤的渗透速率与时滞,结果表明,渗透通过头皮的时滞比腹部皮肤显著为短,这表明毛孔转运在透皮吸收过程中有一定的作用,因为头皮每平方厘米的毛孔为 200 个,而腹部皮肤是 24 个。

3. 皮肤表面的酶对药物透皮吸收的影响

皮肤表层含有酶类,它们能代谢通过皮肤的药物而影响透皮吸收,Durrani 认为^[20],根据表皮中酶的作用设计出前体药物,是解决药物通过皮肤的首过效应,促进药物透皮吸收的较好方法。Smith 等^[21]研究了 6 个萘普生前体药物在人血清/皮肤匀浆中的生物转化,应用于大鼠皮肤上,测定血浆中萘普生的浓度,结果表明,每个前体药物都能迅速地转变成母体药物。

4. 丙二醇与 Azone 有协同作用

丙二醇可以降低皮肤屏障阻力,有利于药物的渗入,因此与 Azone 有协同作用,适宜的比例为 2~5%Azone 与 25%的丙二醇^[22]。

(下接第 119 页)

为干燥剂,60℃真空)至恒重的舒筋灵对照品适量,配制成浓度(C)为 20~60μg/ml 的系列标准溶液,在 274nm 的波长处测定吸收度(A),将数据回归分析,得方程为:

$A = 0.009829C + 0.01415$, $r = 0.9999$ ($n = 5$)
结果表明,舒筋灵在 20~60μg/ml 的浓度范围内,吸收度(A)与浓度(C)呈良好的线性关系。

(三)稳定性试验 取上项溶液(50μg/ml),在室温下立即测定与放置 1,4,8,24h 测定,吸收度基本无变化。

(四)加样回收试验 精密称取已知含量的样品适量(约相当于舒筋灵 15mg),置 50ml 容量瓶中,加 95%乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 5.0ml,置 50ml 容量瓶中,精密加入一定量的舒筋灵对照品溶液,加 95%乙醇至刻度,摇匀,照分光光度法 274nm 波长处测定吸收度,计算得平均回收率为 99.5%,RSD 为 0.25%, $n = 5$ 。

(五)样品测定 取装量差异项下的内容物,精密称取适量(约相当于舒筋灵 25mg),置 50ml 容量瓶中,用 95%乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 5.0ml,置 50ml 容量瓶中,加 95%乙醇至刻度,摇匀,以 95%乙醇

为空白,在 274nm 波长处测定其吸收度,按回归方程计算样品的百分含量,折算成百分标示量,并与碘量法比较,结果见表 1。

三、讨论

(一)采用紫外分光光度法,不需分离可直接测定胶囊剂含量。测得平均回收率 99.5%,RSD 为 0.25%, $n = 5$,样品液在 24h 内吸收度稳定。

表 1 两法测定结果比较(相当于标示量%)

| 批号 | 紫外法(n=3) | | 碘量法(n=3) | |
|--------|----------|--------|----------|--------|
| | 标示量(%) | RSD(%) | 标示量(%) | RSD(%) |
| 950805 | 98.8 | 0.28 | 99.5 | 0.30 |
| 950806 | 99.0 | 0.43 | 98.8 | 0.21 |
| 950807 | 99.2 | 0.25 | 98.9 | 0.25 |
| 950808 | 99.4 | 0.34 | 99.1 | 0.18 |
| 950809 | 99.2 | 0.32 | 98.8 | 0.28 |

(二)碘量法操作繁琐,终点不易观察。本法操作简便,结果与碘量法基本接近,适用于中间体和成品的快速分析。

参考文献

[1]美国药典 VIII 版
[2]天津市药品标准 1990 年版
[3]浙江省药品标准 DB33/WS-1101-94

(上接第 109 页)

5. 凡士林和液体石蜡等疏水性介质可消除 Azone 的活性,配伍时应予以注意。

参考文献

[1]张光杰主编. 药用辅料应用技术. 中国医药科技出版社. 1991:224
[2]Wiechers Jw. Drug Des Deliv, 1990;6(2):87~100
[3]黄恺. 中国医药工业杂志, 1989;20(4):185
[4]矢田登. 国外医药(合成药,生化药制剂分母), 1991;2(3):165
[5]Stehle RG et al. Pharm Res, 1986;3:S72
[6]Morimoto Y et al. Int J Pharm, 1986;32(1):31
[7]Jojo K et al. Int J Pharm, 1985;24(1):19
[8]Wotton PK et al. Int J Pharm, 1985;24(1):19
[9]Stonghton RB; Arch Dermatol, 1982;118:474

[10]Toniton E; Int J Pharm 1986;33:37
[11]杨亚惠等. 中国医院药学杂志, 1991;11(9):408
[12]王晓波等. 中国医药工业杂志, 1990;21(11):503
[13]屈敬明等. 中国医院药学杂志, 1990;10(2):66
[14]Shannou WM et al. J Pharm Sci, 1985;24:1157
[15]Sheth NV et al. Int J Pharm, 1986;28:201
[16]Komada F et al. J Pharm Sci In Press
[17]徐惠南. 药学报, 1989;24(4):290
[18]Richard B et al. Drug Dev Int Pharm, 1983;9(4):725
[19]Ritschel WA et al. J Pharm Sci, 1987;76:S54
[20]Durrani MJ. Pharm Res, 1987;14:S63
[21]Smith RC. Pharm Res, 1987;4:S62
[22]张中一. 中国医院药学杂志, 1989;9(3):137