双戊烯对替硝唑透皮吸收促进作用的研究

尚北城[1], 方丽莎[1], 贺建国[1], 韦丽佳[1], 张 松[2](1. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2. 昆明医学院药学 97 级实习生, 昆明 650032)

摘要: 目的: 研究双戊烯对替硝唑的促透效果, 为透皮促进剂的选择提供参考。方法: 通过离体小鼠皮肤渗透释药实验, 测定含不同浓度双戊烯和氮酮对替硝唑溶液促透效果。结果: 不同浓度促透剂对替硝唑的透皮吸收促进效果大小顺序为 3% 双戊烯> 2% 双戊烯≈4% 氮酮> 3% 氮酮。结论: 3% 双戊烯对替硝唑溶液有显著的透皮促进作用, 与其他浓度的双戊烯和氮酮相比具有显著差异($P < 0.05$)。

关键词: 双戊烯; 氮酮; 透皮促进剂; 透皮吸收
中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2001)02- 0089- 03

Enhancement effect of dipentene in the transdermal absorption of tinidazole

SHANG Bei- cheng, FANG Li- sha, HE Jian- guo, WEI li- jia, ZHANG song(Kunming general hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To study the enhancement effect of dipentene in the transdermal absorption of tinidazole. **METHODS:** In vitro, using side- by- side diffusion cells determines the diffusion of tinidazole across excised mouse skin to compare the enhancement effect of dipentene with Azone at different concentrations in the transdermal absorption of tinidazole. **RESULTS:** Enhancement effects at different concentrations were following: 3% dipentene > 2% dipentene ≈4% Azone> 3% Azone. **CONCLUSION:** It is showed that various concentrations of transdermal enhancers could promote absorption of tinidazole in different degrees and 4% Azone and 3% dipentene are the most effective.

KEY WORDS: dipentene; Azone; transdermal enhancer transdermal absorption

双戊烯(dipentene, DP)为柠檬烯(d- limonene, LM)的消旋体, 存在于多种挥发油中, 尤以松节油中含量较高。近年来, 关于 LM 的透皮促进作用已在许多药物中得到证实, 而对 DP 的相关作用却未见报道。为证实 DP 的透皮促进作用, 本实验采用自制透皮扩散装置[1], 以离体小白鼠腹部皮肤为透皮屏障, 用生理盐水作接收液, 对不同浓度的 DP 对替硝唑(tinidazole, TNZ)乙醇溶液的透皮促进作用进行研究, 为透皮促进剂的选择提供参考。

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); 昆明种小白鼠, 体重(25 ±2) g, ♀ ♂均用(昆明动物研究所提供); TNZ 原料及对照品(湖北广济药业股份有限公司); DP(上海同济微量元素研究所); 氮酮(Azone, AZ)(广州助剂化工厂)。

2 实验方法

2.1 工作曲线的制备 精密称取干燥至恒重的 TNZ25mg 于 250ml 容量瓶中, 加生理盐水溶解并稀释至刻度, 摇匀。分别取 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0ml 于 10ml 容量瓶中, 用生理盐水稀释至刻度, 于 317nm 波长处分别测定吸收值, 通过 UV- 2201 处理得出线性回归方程: $A = 37.4047C + 0.0036$, $r = 0.9999$

2.2 含不同浓度 DP 和 AZ 的 TNZ 溶液的制备 将适量 TNZ 溶于适量的 75% 乙醇中, 按透皮促进剂浓度的不同, 分别制成以下含不同浓度 DP 和 AZ 的两种 TNZ 醇溶液(浓度 10mg/ml): 1 号, 不含促透剂; 2 号, 分别含 0.2% DP 和 AZ; 3 号, 分别含 0.5% DP 和 AZ; 4 号, 分别含 1.0% DP 和 AZ; 5 号, 分别含 2.0% DP 和 AZ; 6 号, 分别含 3.0% DP 和 AZ; 7 号, 分别含 4.0% DP 和 AZ; 8 号, 分别含 5.0% DP 和 AZ。同时, 用上述方法制备不含 TNZ 的促进剂乙醇溶液作为对照品, 其中分别含 DP 和 AZ 0、0.2%、0.5%、1.0%、2.0%、3.0%、4.0%、5.0%。

2.3 小鼠离体皮肤的制备 取体重(25g ±2) g 的小

白鼠,腹部皮肤用脱毛剂脱毛,温水洗净皮肤表面。饲养 2h 后,选取皮肤表面目测无破损的小白鼠处死取皮,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。

2.4 *实验方法* 将鼠皮固定于自制透皮装置双通管(管径 1.7cm,面积 2.27cm^2)下部,角质层向上面对释放液(5.0ml),接收池中以生理盐水为接收液(200.0ml),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) ℃。以后分别于 2、4、6、8、10、12、24h 从侧管内取样 1.0ml,同时补充等体积生理盐水。1.0ml 样品于 10.0ml 容量瓶中用生理盐水稀释至刻度,于 317nm 波长处测定吸收度,用相应对照品的透皮接收液作为空白。

3 结果

3.1 将每次测得的吸收度值通过线性回归方程计算浓度,根据公式: $N = Ct \cdot V \cdot 10 + V_0 \cdot \sum_{n-1} C_{t-1}$ 计算累积透皮吸收量(N)(Ct: t 时刻的浓度计算值; V: 接收液总体积; V_0: 每次取样体积),结果见表 1。

表 1 不同时间各种 TNZ 醇溶液的累积透皮吸收量(mg/cm^2)($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

		2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h
1 号		0.126±0.016	0.213±0.016	0.523±0.033	0.855±0.052	0.999±0.003	1.390±0.031	4.167±0.050
2 号	DP	0.442±0.011	0.526±0.011	0.562±0.005	1.094±0.029	1.988±0.024	2.456±0.119	5.868±0.025
	AZ	0.230±0.119	0.501±0.008	1.288±0.013	1.767±0.014	2.140±0.011	2.907±0.016	4.641±0.011
3 号	DP	0.394±0.037	0.818±0.022	1.231±0.009	1.720±0.032	2.303±0.039	2.776±0.013	13.078±0.143
	AZ	0.543±0.015	0.903±0.026	1.353±0.021	1.855±0.015	1.479±0.016	2.881±0.021	4.724±0.009
4 号	DP	1.386±0.022	2.098±0.045	3.028±0.016	3.687±0.056	4.559±0.014	4.888±0.011	14.763±0.133
	AZ	0.554±0.016	1.473±0.027	2.016±0.009	2.352±0.020	3.000±0.040	3.453±0.020	5.981±0.012
5 号	DP	2.804±0.038	4.376±0.019	5.007±0.108	5.778±0.038	6.493±0.029	6.885±0.009	8.131±0.039
	AZ	1.282±0.028	2.000±0.018	2.336±0.037	3.011±0.014	3.941±0.017	4.216±0.025	7.138±0.018
6 号	DP	5.818±0.016	6.123±0.020	6.721±0.034	7.165±0.029	8.268±0.064	9.609±0.020	15.933±0.034
	AZ	1.325±0.067	1.924±0.042	2.523±0.015	3.699±0.020	4.648±0.119	5.274±0.026	7.827±0.025
7 号	DP	0.846±0.016	1.568±0.009	2.459±0.246	3.352±0.046	3.988±0.046	4.404±0.010	7.215±0.010
	AZ	2.784±0.050	4.365±0.018	5.425±0.015	7.048±0.048	7.170±0.025	7.941±0.013	11.402±0.022
8 号	DP	1.111±0.014	2.107±0.022	2.697±0.168	3.495±0.062	4.318±0.063	4.481±0.022	9.307±0.123
	AZ	0.742±0.031	1.433±0.035	1.819±0.031	3.055±0.024	3.293±0.015	3.868±0.022	7.676±0.014

3.2 根据不同时间 TNZ 溶液的累积透皮量(Nt),按公式: $Q = Nt/S \times 100\%$ 计算 TNZ 的累积透皮百分率(%)(Nt: t 时刻累积透过药物量,包括每次取样损失药量; S: 释放池中药物量),结果见表 2。

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

		2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h
1 号		0.25±0.03	0.43±0.03	1.05±0.07	1.71±0.10	2.00±0.01	2.78±0.06	8.32±0.10
2 号	DP	0.88±0.02	1.05±0.02	1.12±0.01	2.19±0.06	3.98±0.05	4.91±0.24	11.74±0.05
	AZ	0.46±0.24	1.00±0.02	2.58±0.03	3.53±0.03	4.28±0.02	5.81±0.03	9.28±0.02
3 号	DP	0.78±0.07	1.64±0.04	2.46±0.02	3.46±0.05	4.61±0.08	5.55±0.03	26.16±0.29
	AZ	1.09±0.03	1.81±0.05	2.71±0.04	3.71±0.03	2.96±0.03	5.76±0.04	9.45±0.02
4 号	DP	2.77±0.04	4.20±0.09	6.06±0.03	7.37±0.11	9.12±0.03	9.78±0.02	29.53±0.27
	AZ	1.11±0.03	2.95±0.05	4.03±0.02	4.70±0.04	6.00±0.08	7.91±0.04	11.96±0.02
5 号	DP	5.61±0.08	8.75±0.04	10.01±0.22	11.56±0.08	12.99±0.06	13.77±0.02	16.26±0.08
	AZ	2.56±0.06	4.00±0.04	4.67±0.07	6.02±0.03	7.88±0.03	8.43±0.05	14.28±0.04
6 号	DP	11.64±0.03	12.25±0.04	13.46±0.07	14.33±0.06	16.54±0.13	19.22±0.04	31.87±0.07
	AZ	2.65±0.13	3.85±0.08	5.05±0.03	7.40±0.04	9.30±0.24	10.55±0.05	15.65±0.05
7 号	DP	1.69±0.03	3.14±0.02	4.92±0.49	6.70±0.09	7.98±0.09	8.81±0.02	14.43±0.02
	AZ	5.57±0.10	8.73±0.04	10.85±0.03	14.10±0.10	14.34±0.05	15.88±0.03	22.80±0.04
8 号	DP	2.22±0.03	4.21±0.04	5.39±0.34	7.99±0.12	8.64±0.13	8.96±0.04	18.61±0.25
	AZ	1.48±0.06	2.87±0.07	3.64±0.06	6.11±0.05	6.59±0.03	7.74±0.04	14.35±0.03

3.3 运用 t 检验对数据进行统计分析,我们可以得到以下结论:

3.3.1 不同浓度的 DP 和 AZ 对 TNZ 溶液都有不同程度的透皮促进作用。

3.3.2 当 DP 浓度> 1% 时,促透效果与无促进剂的对照组有显著差异($P < 0.05$),其中效果最佳的为 2%、3% DP 组; 2% DP 相对于其他 DP 浓度组(除 3% 外)无显著差异; 而 3% DP 对于所有浓度组均有显著差异($P < 0.05$)。

3.3.3 对于 AZ 浓度组中,2%、3%、4% AZ 对于无促进剂的对照组有显著差异($P < 0.05$),其中只有 4% AZ 相对于其他 AZ 组有显著差异($P < 0.05$)。

局部麻醉药的缓释剂型研究进展

俞 媛, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要: 局部麻醉药可用于局部麻醉及缓解患者术中、术后和炎症等引起的疼痛。本文综述了微球、微丸脂质体等局麻药缓释新剂型的研究进展状况。就新剂型具有的长时效特点进行了讨论。

关键词: 局部麻醉药; 缓释; 作用持续时间
中图分类号: R971+.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)02-0091-04

局部麻醉药是一类能在用药局部可逆性地阻断感觉神经冲动发生与传导的药物。一般来说, 局麻药液的浓度决定阻滞的性质和范围。但是局麻药除了局部麻醉作用外, 还会产生一定的吸收作用。目前的局部麻醉需小剂量频繁给药以维持有效治疗浓度。剂量较大时, 有效治疗浓度的维持时间长, 但最大血药浓度 C_{max} 超出治疗窗, 导致副反应。如: 局麻药吸收入血并达到一定浓度, 产生毒性反应, 作用于中枢神经系统, 表现为神志错乱, 肌肉震颤等。而剂量过小则不能有效缓解患者病痛。另外局麻药有不同程度的扩展外周血管的作用, 使药物经血管吸收加速, 作用时间缩短。

近年来, 针对局麻药在临床应用中存在的问题以及临床治疗需要缓释的长效局部麻醉制剂来缓解患者术中、术后、癌症和神经系统疾病引起的各种疼痛。采用现代制剂技术设计了各种缓释给药系统, 来延缓药物在体内的释放和吸收, 旨在延长局麻药效, 减少体循环吸收, 减轻不良反应, 从而提高药物的治疗指数。

本文主要就近期工作中局部麻醉药缓释剂型的研究进展加以综述。

1 缓释微丸

董英海等[1]研究的缓释胶丸属于植入型缓释剂, 以明胶为辅料, 在缓释主药盐酸利多卡因释出的同时, 明胶被蛋白酶不断降解, 10d 左右基本被吸收, 不留残余物。

术后疼痛的病理生理分为两大类: 浅表痛和深部痛。手术后深部痛已缓解或基本缓解。浅表痛的

3.3.4 对于同浓度的 DP 和 AZ 间进行比较, 2%、3% DP 组促透效果显著优于同浓度的 AZ 组($P < 0.05$); 而 4% AZ 则显著比 4% DP 促透效果好($P < 0.05$)。

3.3.5 促透效果最好的 **3%** DP 对于所有实验样本均有显著差异($P < 0.05$)。

3.3.6 对于 DP 和 AZ 总体促透效果比较, 两者无显著差异。

4 讨论

4.1 实验结果表明: 对TNZ 溶液透皮促进效果最好的是 2% DP、3% DP、3% AZ、4% AZ, 他们之间促透的大小顺序为 3% DP> 2% DP≈4% AZ> 3% AZ, 作用最强的是 3% DP。

4.2 DP 的促透效果与文献报道的 LM 的相似[2,3], 因两者结构相同仅旋光性不同, 意味着他们具有相似的透皮机理。

4.3 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。

4.4 为了保证实验条件的一致, 本实验均在同一水浴锅中进行; 为防止磁力搅拌器转速不同而产生误差, 所以采用无搅拌装置, 仅在取样时摇晃接受瓶以使透过药物均匀。

4.5 本实验充分证实了 DP 是一种效果较好的透皮促进剂, 无论在其低浓度还是高浓度, 都与 AZ 的促透效果相当。且 DP 的人工合成方便易行, 其味芳香宜人, 有望成为一种良好的外用药辅助剂。

参考文献:

[1] 宋玉华, 杜光焰. 不同浓度的氮酮对鼻宁滴鼻剂透皮吸收的影响[J]. 解放军药学学报, 1999, (5): 53.

[2] Bhatia KS, Singh J. Effect of linolenic acid/ethanol or limonene/ethanol and iontophoresis on the in vitro percutaneous absorption of LHRH and ultrastructure of human epidermis[J]. Int J Pharm, 1999, 180(2): 235.

[3] Zhao K, Singh J. Mechanisms of percutaneous absorption of tamoxifen by terpenes: eugenol, D-limonene and menthone[J]. J Controlled Release, 1998, 55(2-3): 253.

收稿日期: 2000-10-12