

盐酸丁丙诺啡凝胶体外透皮渗透实验研究

黄波¹袁古妙¹袁国锋¹袁林春水¹袁丹²第一军医大学南方医院¹麻醉科袁药理学部袁广东广州510515

摘要目的 观察透皮促渗剂对盐酸丁丙诺啡凝胶体外透皮特性的影响。方法 实验分为无促渗剂组和促渗剂组。其中无促渗剂组又分为含0.5%、1.0%、2.0%盐酸丁丙诺啡3组。促渗剂组根据含促渗剂不同又分为氮酮、油酸和混合组。氮酮组再分含1%、2%、4%氮酮3组。油酸组再分含2%、4%、6%油酸3组。混合组含4%油酸+4%氮酮。以无毛小鼠皮肤为渗透屏障。进行体外渗透试验。分析该凝胶稳态透皮速率、 J_s 提高率。结果 无促渗剂3组 J_s 分别为0.69、1.11、1.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。提高率分别为0.76、1.00和1.31。组间差异不显著($P>0.05$)。混合组促渗效果最明显。 J_s 为14.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。与4%油酸组和4%氮酮组比较。提高率为1.8和1.3($P<0.05$)。与对照组比较。提高率为14.6($P<0.01$)。结论 盐酸丁丙诺啡凝胶具有良好的透皮特性。适当加入促渗剂油酸或氮酮可以显著提高其 J_s 。使其释放近似零级动力学模型。

关键词 丙诺啡 / 投药和剂量 / 皮肤吸收 / 油酸 / 庚因类 / 色谱法 / 高效液相

中图分类号 R971;R334.5 文献标识码 A 文章编号 1000-2588(2002)10-0895-03

Experimental study of in vitro buprenorphine hydrochloride transdermal permeation through hairless mouse skin

HUANGBO¹, GUMiao-ning², LIGuo-feng¹, LINChun-shui¹, GUODan²

¹Department of Anesthesiology, ²Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate the in vitro transdermal permeation of buprenorphine hydrochloride gel through hairless mouse skin and the effect of permeation enhancers on the permeability of this transdermal drug delivery system. Methods Skin samples 1.0 cm in diameter were obtained from hairless mice for subsequent in vitro tests of the permeability of the drug. In permeation enhancer-free group, the permeability of buprenorphine hydrochloride at the concentrations of 0.5%, 1.0% and 2.0% was tested. The permeation enhancer group (all application containing 1% buprenorphine hydrochloride) was further divided into oleic group (including 3 subgroups with 2%, 4%, and 6% oleic), azone group (subdivided into 3 groups with 1%, 2%, and 4% azone) and mixed group (with 4% oleic plus 4% azone). The permeation parameters, namely steady state flux (J_s) and J_s enhancement ratio were evaluated. Results J_s in permeation enhancer-free groups were 0.69, 1.11, 1.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ respectively, which differed only insignificantly ($P>0.05$). The mixed group showed the maximum permeation, with J_s and ER of 14.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ and 14.6 respectively. Conclusion Permeation enhancers significantly increase J_s of buprenorphine hydrochloride gel and renders its release kinetics approaching zero-order.

Key words: buprenorphine/administration and dosage; skin absorption; oleic acid; azepines; chromatography, high-performance liquid

丁丙诺啡为混合型阿片受体激动-拮抗药。镇痛作用强。对生理功能影响小。用于镇痛和毒品依赖性戒断治疗效果确切。一般采用肌肉或缓慢静脉注射。每6~8h重复给药。口服首过效应明显。生物利用度仅为10%~15%。透皮治疗系统具有提高药物生物利用度。避免重复给药。维持稳定的血浆药物浓度等优点。目前国内尚未见有关丁丙诺啡透皮给药的实验报道。作者制备了盐酸丁丙诺啡凝胶。观察透皮促渗剂氮酮和油酸对该给药系统的影响。并探讨盐酸丁丙诺啡透皮给药的可行性。

1 材料和方法

1.1 仪器与药品

改良 Franz 扩散池。日本制作所。日本 Waters 高效液相色谱仪。15 泵。96-UV 检测仪。725 进样器。美国 J-6 多头磁力搅拌器。汕头市富华电器有限公司。循环恒温水浴加热器。上海市实验仪器厂。卡波姆 940。上海申新制药厂。H 晶体。天津药物研究所。丙二醇。汕头新宇化工厂。油酸。汕头西陇化工厂。氮酮。广州精细化学工业公司。

1.2 方法

1.2.1 分组 实验分为无促渗剂组和促渗剂组。其中无促渗剂组又分为含0.5%、1.0%、2.0%质量分数。H 3 组。促渗剂组根据含促渗剂不同又分为氮酮、油酸和混合组。氮酮组再分为含1%、2%、4%质量分数。

收稿日期 2002-01-22

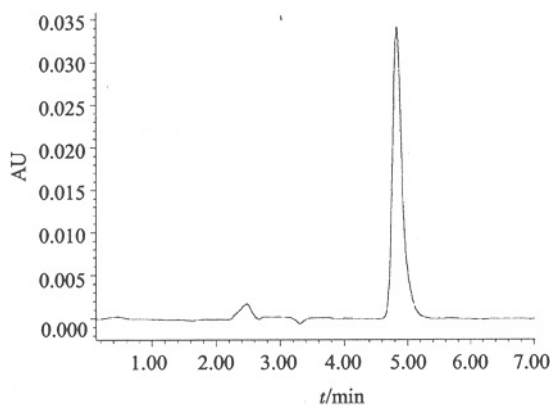
基金项目 陆军医药卫生科研基金 1MB089

作者简介 黄波 1973-男 福建宁德人 第一军医大学在读硕士研究生 主治医师 E-mail: hbdxx-fimmu@163.com

氮酮 3 组袁油酸组在含 1%BH 基础上袁再分含 2%尧 4%尧%渊质量分数冤油酸 3 组袁混合组含 4%油酸 +4% 氮酮遥

1.2.2 凝胶的制备 在已称量的空白烧杯中加入 BH 晶体袁用丙二醇溶解后加入促渗剂尧缓冲液至处方总量的 90%袁均匀撒入 2.0g 卡波姆 940 袁然后静置 24 h 加缓冲液至 100g 搅拌均匀袁得到 BHG 遥

1.2.3 离体皮肤的准备 无毛小鼠体质量为 渊5 依 冤袁由第一军医大学实验动物中心提供遥无毛小鼠断头处死袁取背部皮肤袁剥离皮下脂肪袁用打孔器取下直径 1.0cm 的皮肤样品袁用生理盐水冲洗干净袁10 益冷藏遥



1.2.4 高效液相色谱法测定 检测条件为 C18 柱渊50 mm伊.6mm 冤袁流动相渊甲醇 - 乙腈 -2% 醋酸铵 - 醋酸渊2 渊 渊 冤袁流速 1ml/min 袁检测波长 280nm 遥精密称取 BH 晶体 20mg 袁置于 50ml 量瓶内尧加甲醇溶解并稀释至刻度口精密吸取 1尧尧尧尧尧尧ml 袁分别置于 10 ml 容量瓶内尧加流动相至刻度袁得到系列标准溶液口分别吸取 25 滋 注入色谱仪袁以 BH 峰面积对 BH 浓度作回归处理袁相关系数 r = 0.999 袁表明药物浓度与色谱峰面积成线性关系袁保留时间约 4.8min 遥实验表明尧扩散池中的其他成分对药物的高效液相色谱法测定没有干扰遥色谱图见图 1 遥

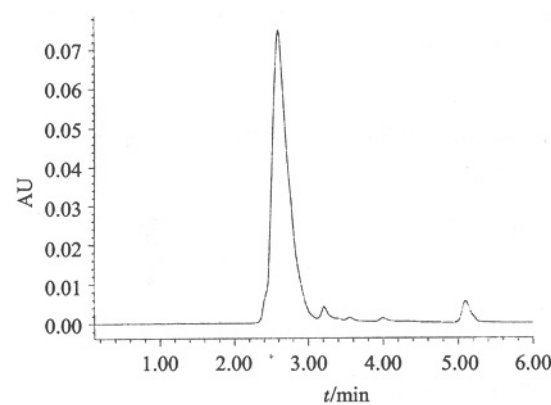


图 1 BH 高效液相色谱图谱

Fig.1 High-performance liquid chromatography of buprenorphine hydrochloride

The chart on the left is standard curve, and the one on the right is the curve for buprenorphine hydrochloride

1.2.5 透皮装置和方法 将搅拌子放入 Franz 扩散池尧加入 14.5ml 磷酸盐接受液渊H7.4 冤尧把小鼠皮置于上下两室之间袁袁皮面向接受液尧分别将各组不同配方 BHG 均匀涂于皮肤上遥将扩散池置于恒温水浴槽渊5 益 冤中袁磁力搅拌器置于水浴槽下袁搅拌速度为 200r/min 遥分别于 0.5尧尧尧尧尧尧2尧4尧6 h 时取样 1 ml 袁每次取样后往扩散池内加入 1ml 接受液遥样品经 15000r/min 离心袁取上清液 25 滋 进行色谱检测遥随进行外标法计算每个时间点接受液的药物浓度袁并按公式计算药物累积渗透量和透皮渗透率 遥计算公式为院 $J_s = P_e \cdot C = 1/A \cdot (dM/dt)$ 袁其中 J_s 为稳态透皮速率 渊滋/cm 尧 冤袁为有效渗透系数 渊m/h 冤袁 C 为药物扩散浓度差袁为有效渗透面积 渊约 0.785cm² 冤袁 dM/dt 为单位时间透皮的药物累积量遥每组实验重复 3 次遥

1.3 统计学处理

应用 SPSS10.0 软件处理数据尧组 J_s 比较行完全随机设计方差分析尧多重比较采用 SNK 法遥

2 结果

2.1 无促渗剂组

无促渗剂 3 组 J_s 分别为 渊.69 依 .11 冤尧渊.90 依 .14 冤和 渊.18 依 .10 冤 尧 J_s 提高率分别为 0.76尧 1.00 和 1.31 袁组间差异无统计学意义 渊 > 0.05 冤遥

2.2 促渗剂组

以含 1%BH 的无促渗剂组为对照遥混合组促渗效果最明显袁s 为 渊3.22 依 .27 冤 尧 J_s 遥各组 J_s 比较见表 1 遥

表 1 促渗剂各组 J_s 及 J_s 提高率比较
Fig.1 Comparison of J_s and J_s enhanced ratio in permeation enhancer group

Group	J_s (滋/cm 尧 h)	J_s enhanced ratio
Control	0.90 依 .14	1.00
Azone		
1%	2.06 依 .25**	2.3
2%	5.61 依 .50##	6.1
4%	7.35 依 .13##	8.1
Oleic		
2%	2.75 依 .15	3.0
4%	9.89 依 .46##	10.9
6%	6.45 依 .36##	7.1
4% azone+4% oleic	13.22 依 .27**	14.6

*P<0.05 vs 4% azone or 4% oleic; **P<0.01 vs 2% or 4% azone; ##P<0.01 vs control; P<0.01 between each oleic subgroup. J_s : Steady state flux

2.3 各组药物释放曲线

对照组尧%氮酮组尧%油酸组尧混合组 24 h 内药物释放规律曲线见图 2。可见促渗剂使凝胶的释放规律由一级动力学模型向近似零级动力学模型转变。

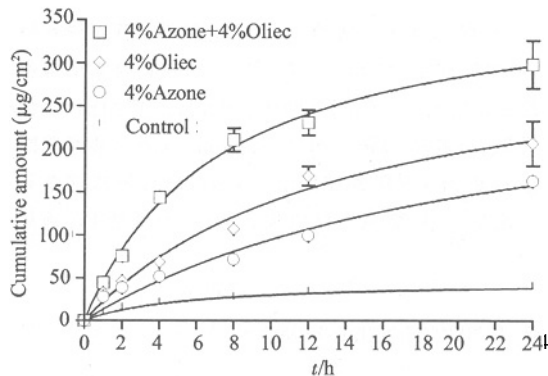


图 2 促渗剂对 BH 凝胶透皮作用的影响

Fig.2 Effect of permeation enhancers on transdermal permeability of buprenorphine hydrochloride gel

3 讨论

药物的理化性质和药物动力学特性是影响其透皮速率的重要因素。BH 分子质量为 504g/mol，熔点为 262℃，油水分配系数为 427，比较适合透皮吸收。但在未加促渗剂的条件下，BH 对皮肤渗透作用较弱，其释放呈一级动力学模型。提高药物含量不能显著提高 J_s ，难以达到生物治疗所要求的血药浓度。透皮促渗剂是提高药物透皮率的常用方法，已被广泛接受的 Barry 脂质-蛋白分配理论认为促渗剂的作用机制可能是对增加药物共溶剂进入角质层起协同作用，破坏角质层的高度有序结构，增加其流动性，与角质层内蛋白质相互作用。促渗剂浓度与其促渗作用不成比例。油酸为常用的透皮促渗剂，能够插入皮肤脂质，形成不对称的空间构型，产生细微的易于渗透的流动性孔道，同时降低角质层脂质双分子层的相转变温度，增加膜脂运动自由度和流动性。油酸浓度过高能产生皮肤损伤，其常用量 <10%。与预想的浓度促渗剂越高，促透皮作用越强。不同 % 油酸组具有最高透皮率。% 油酸组 J_s 高于 6% 组 J_s < 0.01。可能原因

是高浓度油酸破坏基质卡波姆的分子胶联结构，影响 BH 从储库释放。氮酮是 20 世纪 80 年代研制的新型促渗剂，其促透机制可能是与角质层间质的脂质发生作用，增加其流动性，减少药物的扩散阻力，但其控制药物通过完整皮肤的转运机制尚未明确。有文献报道 0.1%~5% 氮酮有明显的促渗作用，但其促渗效果并不与其浓度成正比。过高的浓度可能增加凝胶粘稠性，不利于凝胶透皮。本实验结果说明氮酮浓度高于 2% 时其促渗能力呈下降趋势。混合两种或多种促渗剂具有比单一促渗剂更好的促渗效果。对于难以透皮吸收的药物，氮酮和油酸合用对透皮吸收有近似相加的结果。本实验混合组 J_s 有显著提高，说明油酸和氮酮对 BH 的促渗作用有协同效应。促渗剂可以改变药物透皮吸收的方式，油酸和氮酮均使 BH 的释放规律改变，呈近似零级动力学模型，提高了药物透皮率。Fukui 等研究表明，调整氮酮和油酸在凝胶中的相互比例可以进一步提高药物透皮率。这将是我们下一步的研究方向。

参考文献

咱暂 韩 梅. HPLC 法测定盐酸丁丙诺啡片的含量. 咱暂西北药学杂志, 1998,13(4):149.

咱暂 李国锋, 李 博. 氢醌经不同皮肤层的吸收差异. 咱暂中国药房, 2002,13(4):208-9.

Li GF, Li B. Influence of different layers of skin on the percutaneous absorption of hydroquinone. 咱暂 Chin Pharmacy, 2002,13(4): 208-9.

咱暂 Roy SD, Hou SY, Witham SL, et al. Transdermal delivery of analgesics: comparative metabolism and permeability of cadaver skin and hairless mouse skin. 咱暂 Pharm Sci, 1994,83(12):1723-8.

咱暂 Barry BW, Bennett SL. Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin. 咱暂 Pharm Pharmacol, 1987,39(7):535-46.

咱暂 陆 彬. 药物新剂型与新技术. 咱暂北京: 人民卫生出版社, 1998. 46.

咱暂 胡晋红, 陈岚, 朱宇. 药物透皮吸收促进剂及其联合应用. 咱暂国外医学. 药学分册, 1996,23(2):105-8.

咱暂 Fukui H, Murakami M, Takada K, et al. Combinative promotion effect of azone and fusogenic fatty acid on the large intestinal absorption in rat. 咱暂 J Pharm, 1986,31(3):239-46.

医学写作中常见的字词用法渊源

括号内为不规范的简称

静脉点滴(静滴)尧人工流产(人流)尧冠心病(高心)尧大小便(二便)尧慢性活动性肝炎(慢活肝)尧缺血性心脏病(冠心病)尧甲状腺功能低下(甲低)遥

医学术语一般用全称，但在文中反复出现时，可在初次出现时于全称后括注(×××)，尧流行性乙型脑炎(乙脑)尧之后可用简称遥