

也不断摄入药物,但其组织内药量明显少于钉螺内药量,并在鱼的肝脏与肠组织中排泄甚快,4 d 后仅剩微量,而钉螺肝脏内尚有 60% 残留,溴乙酰胺对钉螺毒性高,对鱼类毒性低,可能因此药物在两种动物体内的排泄速率不同有关.

实验观察到小鼠从胃吸收溴乙酰胺的速度较快 1g 0.5 h 后血中已有一定放射性量,且在较长时间内维持一定浓度,即使 96 h 后尚有最高量的 7%. 因此在使用此药灭螺过程中尤其在大面积灭螺时宜加注意,避免人、畜接触或误食此剂.

ACKNOWLEDGMENT 本文受曾衍霖教授指正.

REFERENCES

- 1 WHO Expert Committee. The control of schistosomiasis. *WHO Tech Rep Ser* 728 1985: 59
- 2 Zhu DP, Gu JR, Yin JY, Hong GB, Chen PL, Guo YH. Studies on a new molluscicide, bromoacetamide. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1984; 2 : 17
- 3 Wang GF, Song GM, Qiu Y. Basic constituents of *Oncomelania* and the influence of bromoacetamide on it. *Chin J Zool* 1989; 24(3) : 4
- 4 Wang GF, Qiu Y, Song GM. Oxygen consumption and the influence of molluscicides on *Oncomelania*. *Acta Zool Sin* 1989; 35 : 313
- 5 Wang GF, Song GM. Preliminary studies on transaminase of *Oncomelania* snail. *Chin J Parasitol Parasit Dis* 1990; 8 : 110

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 May; 12 (3) : 235-238

透皮促进剂对吡罗昔康体外渗透的影响¹

徐广庆², 奚念朱³, 陈国神⁴, 蒋新国、徐惠南 (上海医科大学生物药剂学研究室, 上海 200032; ⁴浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013, 中国)

Effect of enhancers on cutaneous permeation of piroxicam *in vitro*¹

XU Guang-Qing², XI Nian-Zhu³, CHEN Guo-Shen⁴, JIANG Xin-Guo, XU Hui-Nan (Division of Biopharmaceutics, Shanghai Medical University, Shanghai 200032; ⁴Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

Received 1990 Jul 20 Accepted 1991 Mar 2

¹ Project supported by the Science Fund for Doctor Program from State Education Commission No 8915

² Now in Division of Pharmaceutical Research, Shanghai Yan-an Pharmaceutical Factory, Shanghai 200050, China

³ To whom reprint request should be addressed

ABSTRACT Enhancing effects on the permeation of piroxicam (Pir) through excised hairless mouse (inbred HRS mice) skin were investigated by measuring flux. Azone 1% was found to be the most effective enhancer studied, increasing the flux about 21 times. The effect of Azone was enhanced by the presence of propylene glycol. Oleic acid, ethylacetate, and ethanol promoted the diffusion of Pir. Other enhancers, such as DMSO, PEG 400, acetone, urea and salicylic acid, showed little or no effect. Pir-β-cyclodextrin inclusion compound increased the flux about 3 times. The results revealed that lipophilic enhancers were more effective than lipophobic ones.

KEY WORDS permeability; skin absorption; cutaneous administration; piroxicam; Azone; inbred HRS mice

摘要 通过测定吡罗昔康(Pir)透过无毛小鼠皮肤的渗透速率, 研究透皮促进剂对药物透皮吸收的影响. 结果表明: Azone 增透作用最为显著, 丙二醇与之合用时, 其效果可增强. 油酸、乙酸乙酯、乙醇对 Pir 透皮亦有促进作用. Pir-β-环糊精包合物可提高渗透速率 3 倍. 亲脂性促进剂对 Pir 增透作用明显.

关键词 渗透性; 皮肤吸收; 透皮给药; 吡罗昔康; 氮酮; 无毛小鼠

自东莨菪碱透皮制剂(Trans-Scop)于 1981 年问世以来的近十年, 药物透皮吸收的发展十分迅速^(1,2). 现在, 既使剂量较大或理化性质欠佳的药物也开始研究⁽³⁾. 为了提高药物对皮肤的渗透率, 降低皮肤角质层的屏障功能, 常使用透皮促进剂^(4,5). 本文应用不同的透皮促进剂, 研究吡罗昔康(Pir)透过无毛小鼠皮肤的体外渗透速率(Flux), 以筛选对 Pir 有增透作用的透皮促进剂, 并初探其作用机制.

MATERIALS AND METHODS

Pir 由上海第六制药厂生产, 为药用规格; Pir-β-环糊精包和物由本教研室博士研究生王孝俊制备, 批号为 880911; Azone (1-dodecylazacycloheptan-2-one)为 Nelson Research Corporation, Irvine, CA, USA 产品, 符合药用规格; 乙酸乙酯、乙醇均为金城试剂厂出品, AR; PEG 400 为上海合成洗涤剂二厂出品, AR; 丙酮为上海助剂厂生产, AR; DMSO 为江苏宜兴南新助剂厂生产, CR; 丙二醇为上海市化学试剂公司工厂生产, AR; 油酸及氯化钠均为上海化学试剂厂生产, AR; 其它化学试剂均为 AR.

HPLC 为 Waters-481 系列产品, 色谱柱 (150×5 mm) 内装 YWG-C₁₈H₃₇; Valia-Chien 渗透池由中科院上海有机化学研究所加工; 超级恒温水浴由上海实验仪器厂出品.

皮肤膜的制备 将无毛小鼠处死, (实验动物为 BALB/CA_nN 系无毛小鼠, 鼠龄 8-10 wk, 体重 23.2±2.5 g, ♀♂兼有, 购自

上海市实验动物中心)分离全皮, 除去脂肪层、血管及残留物. 将背、腹部皮肤分为 6 块实验用膜, 每块膜均稍大于渗透池的表面积. 必要时, 置-40℃冰箱中保存, 应在 1 wk 内使用.

Valia-Chien 渗透池 渗透池由两个玻璃半池(Half cell)组成. 半池内径为 9.5 mm, 表面积为 71 mm². 上方有取样口, 实验时, 开口用磨口玻璃塞封闭. 半池底有凹陷, 起固定搅拌珠作用. 半池的外层为循环水保温夹层, 其两侧有通管, 与超级恒温水浴的循环泵相连, 用以进出循环水.

渗透实验 在两半池间放置一块无毛小鼠皮肤, 角质层面向供给池, 真皮层面向接受池, 用弹簧夹固定两半池. 在接受池中加入 4 ml 生理盐水, 在供给池中加入 4 ml 试液(包括生理盐水或含不同透皮促进剂的生理盐水溶液). 渗透池的温度保持在 37±0.1℃, 在供给池中加入过量药物, 使之保持饱和状态, 定时从接收池中定量吸取 100 μl 溶液, 并补充相同容量的生理盐水, 用 HPLC 分析药物的渗透量.

溶解度试验 装置同渗透实验, 但中间不用任何膜隔开, 用弹簧夹固定, 加入 6.0 ml 试验溶媒, 加入过量药物, 加塞并密封, 搅拌 72 h 后, 迅速抽滤上清液, 用 HPLC 分析 Pir 浓度.

HPLC 分析方法 流动相为甲醇与醋酸铵 0.1 mol·L⁻¹ 混合液(1:0.9, vol/vol), 其中加入四甲基乙二胺至 0.025%, 并用柠檬酸调节 pH 至 4.5, 流速为 1.0 ml·min⁻¹, 检测波长为 360 nm, 灵敏度为 0.02 AUFS. 本法的线性范围为 0.01-5.0 μg·ml⁻¹, 最低检测浓度为 5 ng·ml⁻¹.

数据处理 根据 Fick's 第二扩散定律, 可推导出在渗透达稳态后, 单位面积药物渗透总量 $M = DKC \cdot h^{-1} \cdot (t-h^2 / (6D))$. 由于 $Flux = dM / dt$, 故按上述方程, 以时间 t 为

横轴, 以 M 为纵轴, 作图, 从直线的斜率可求出 Flux.

RESULTS

在研究药物体外渗透时, 常用动物皮肤作为生理膜模拟人体皮肤. 据报道, 无毛动物较有毛动物更接近人体皮肤, 因无毛动物虽无毛, 但有毛囊⁽⁶⁾. 在研究中, 无毛小鼠应用较多, 无毛小鼠在使用时, 其皮肤又有背部与腹部之别. 据报道^(7,8), 无毛小鼠腹部、背部皮肤对雌二醇的渗透有影响, 人体不同部位的皮肤对雌二醇的渗透率亦有影响, 而 Mahjour 在研究中却同时使用了腹部及背部皮肤作为生理膜⁽³⁾. 本实验用 4 只无毛小鼠的腹部与背部皮肤, 分别比较 Pir 的 Flux 值 (Fig 1). 结果表明, 无毛小鼠的腹部皮肤与背部皮肤对 Pir 的 Flux 无影响.

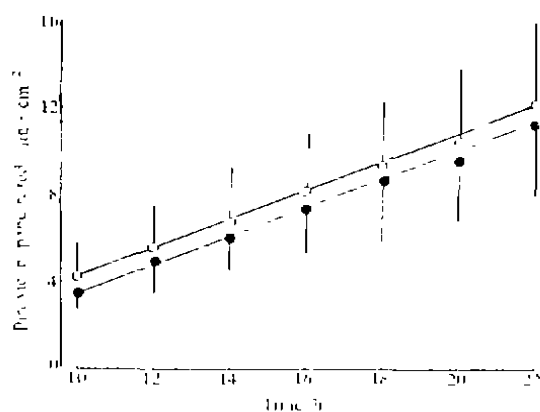


Fig 1. Cumulative amounts of piroxicam *in vitro* permeation through excised skin from hairless mouse abdomen (○) and back (●). *n*=4. $\bar{x} \pm SD$.

在研究每种透皮促进剂对 Pir 的 Flux 影响时, 本实验均以未加透皮促进剂的实验做对照, 假设用透皮促进剂后, Pir 的 Flux 为 Flux_(e)(enhancer), 对照组的 Flux 为 Flux_(c)(control). 现定义 EF (enhancement factor) = Flux_(e) / Flux_(c). 通过比较 EF 的大

小, 即可比较不同促进剂对 Pir 的 Flux 值影响大小 (Tab 1).

Tab 1. Effects of 12 enhancers on permeation of piroxicam. *n*=4, **P*>0.05, ***P*<0.05, ****P*<0.01 vs control. △ Saturated in saline.

Enhancer	Concentration (%)	Enhancement factor
Azone, Propylenc glycol	1.0, 20.0	25.2**
Azone	1.0	21.4***
Ethyl acetate	10.0	4.6***
Oleic acid	5.0	3.4***
Ethanol	20.0	3.3***
β-cyclodextrin inclusion	△	3.2**
DMSO	10.0	2.1*
PEG 400	30.0	1.9*
Propylenc glycol	20.0	1.4*
Acetone	10.0	1.4*
Urea	1.0	1.4*
Salicylic acid	1.0	0.9*

Azone 是一较为有效的透皮促进剂, 它能显著地促进许多药物的透皮吸收^(4,9,10). 实验结果表明: 随着 Azone 浓度增加, Pir 的 Flux 值亦增加. 当 Azone 浓度为 1% 时, 测得 Pir 的 Flux 值为 $8.6 \pm 1.8 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; 当 Azone 浓度为 5% 时, Pir 的 Flux 值为 $18.2 \pm 7.5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

Tab 2. Equilibrium solubility of piroxicam in 9 solvents at 37°C.

Solvent	Solubility (mg · ml ⁻¹)
DMSO	73.31
Acetone	24.62
Ethyl acetate	18.94
PEG 400	15.39
Azone	9.20
Oleic acid	5.39
Ethanol	2.33
Propylenc glycol	0.52
Saline	0.46

Pir 在不同溶剂中的溶解度数值见 Tab 2.

DISCUSSION

在试验的透皮促进剂中, Azone 效果最好; 另外, 油酸、乙酸乙酯及乙醇对 Pir 均有不同程度的透皮促进作用, 而其它透皮促进剂, 如 DMSO、PEG 400、丙酮、丙二醇、尿素、水杨酸等在低浓度时, 对 Pir 的 Flux 增加较小或几无增加. 在不用其它透皮促进剂时, Pir-β-环糊精包和物可增加 Pir 的 Flux 值 3 倍.

丙二醇单独使用时, 其透皮促进效果并不明显, 但当它与 Azone 合用时, 可提高 Pir 的 Flux 值 25 倍, 表明丙二醇有加强 Pir 透皮促进作用的效果. 联合使用时, 促进了药物进入角质层的各个部分, 增加了渗透量. 本实验结果与文献报导⁽¹⁾相符.

从 Tab 2 及 Tab 1 可以看出, Pir 在供给池中的溶解度对其渗透性能影响不大. Pir 在 DMSO 及丙酮中溶解度较大, 而上述两溶剂对 Pir 的增透作用不明显. 药物的透皮吸收属于被动扩散过程. 一般情况下, 增大药物浓度可增加渗透速率. 本实验的结果, 是否与药物与介质发生相互作用而降低其热力学活性有关⁽²⁾, 尚不明了. 实验结果表明, 试验的透皮促进剂的极性对 Pir 的 Flux 影响较大, 亲脂性的促进剂的增透效果较好. 这可能与 Pir 的亲脂性有关, 因亲脂性的促进剂改变角质层的类脂质的屏障作用, 从而降低 Pir 的渗透阻力, 使得 Pir 的 Flux 增加.

REFERENCES

1 Tojo K. Mathematical modeling of transdermal

drug delivery. *J Chem Eng Japan* 1987; 20 : 300

2 Chien YW. Development of transdermal drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13 : 589

3 Mahjour M, Mauser BE, Fawzi MB. Skin permeation enhancement effects of linoleic acid and Azone on narcotic analgesics. *Int J Pharm* 1989; 56 : 1

4 Wotton PK, Møllgaard B, Hadgraft J, Hoelgaard A. Vehicle effect on topical drug delivery. III. Effect of Azone on the cutaneous permeation of metronidazole and propylene glycol. *Int J Pharm* 1985; 24 : 19

5 Merkle HP. Transdermal delivery systems. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11 : 135

6 Behl CR, Kumar S, Malick AW, DelTerzo S, Higuchi WI, Nash RA. Iontophoretic drug delivery: effects of physicochemical factors on the skin uptake of nonpeptide drugs. *J Pharm Sci* 1989; 78 : 355

7 Valia KH, Chien YW, Shinal EC. Long-term skin permeation kinetics of estradiol (I): effect of drug solubilizer-polyethylene glycol 400. *Drug Dev Ind Pharm* 1984; 10 : 955

8 Chen GS, Gong SJ, Du J, Ma RZ, Zhou RR, Liu LC. Transdermal permeability of estradiol through human skin of different body regions *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11 : 57

9 Touiton E. Transdermal delivery of anxiolytics: *in vitro* skin permeation of midazolam maleat and diazepam. *Int J Pharm* 1986; 33 : 37

10 Sugibayashi K, Hosoya K, Morimoto Y, Higuchi WI. Effect of the absorption enhancer, Azone, on the transport of 5-fluorouracil across hairless rat skin. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37 : 578

11 Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Controlled Release* 1987; 6 : 85