

氯硝柳胺透皮控释给药的研究

戚国荣 杨云松* 杨士林

章国林 张庆地

(浙江大学高分子科学与工程学系 杭州 310027) (浙江医科大学药学系 杭州)

摘 要 用 Valia-Chien 双室扩散池进行了氯硝柳胺体外透皮的研究,发现氯硝柳胺乙醇混悬液有较高的渗透速率且服从零级动力学模型,透皮促进剂油酸比氮酮具有更好的促渗作用,氮酮与丙二醇或油酸合用均有协同作用. 研究结果表明,氯硝柳胺能制成长效贴剂,且在 23~72 h 之间缓慢平稳释药. 用 IR、DSC 研究了氮酮和油酸的作用机理.

关键词 氯硝柳胺,透皮给药,氮酮,油酸

药物控制释放是当今生物医用高分子研究中最热门的领域之一. 透皮控释给药系统 (Transdermal Therapeutic System, TTS) 是其中的一种新剂型^[1~3]. 药物不断地经皮扩散渗透吸收后进入血循环,长时间维持稳定的血药浓度,起到全身治疗作用,避免了肝脏、胃肠道的首过效应,生物利用率高,且应用方便,随时可以中止给药,易为病人接受,因此,对 TTS 的研究近年来愈来愈受到人们的重视. 氯硝柳胺有强烈杀灭血吸虫尾蚴的作用,并可用于驱除人畜的绦虫,但口服所需剂量大,体内持续时间短. 本文以聚丙烯酸酯类压敏胶为基质,氯硝柳胺为主药,按一定的组方制成骨架型透皮控释贴剂进行了体外透皮研究,并通过 IR 和 DSC 对透皮促进剂的作用机理作了探讨.

1 实验部分

1.1 材料与仪器

医用级聚丙烯酸酯类胶粘剂由本实验室合成,氯硝柳胺,氮酮, Tween-80 等组方药剂均为药用级,无水乙醇,油酸,丙二醇为化学纯.

751G 紫外分光光度计, UV-240 紫外分光光度计, Valia-Chien 双室扩散池, PERKIN ELMER 7 型差热扫描仪, FTIR-5DX 红外光谱仪.

1.2 实验方法

将小白鼠用脱毛剂脱毛后处死,剥离皮肤(注意不能损坏皮肤),除去皮下脂肪,用生理盐水洗净, -40℃ 下冷冻保存备用.

氯硝柳胺溶于乙醇和生理盐水混合液中(乙醇与生理盐水的体积比为 6:4,下同),将约 2 cm² 鼠皮置于 10 mL 37℃ 的乙醇和生理盐水混合液中轻轻搅拌 24 h,静置,取上层清液,在 UV-240 紫外分光光度计上扫描.

精密称取经 105℃ 干燥至恒重的氯硝柳胺 5 mg,置于 100 mL 容量瓶中,用乙醇生理盐水混合液溶解并稀释到刻度,摇匀,精密吸取 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 mL 溶液置于 10 mL 容量瓶中,加上述混合液稀释至刻度,摇匀,在 335 nm 处测定其吸光度. 回归得到 0~20 μg/mL 范围内有: $A = 0.04857C - 0.0005044$ [$R = 0.9999$].

将过量的氯硝柳胺置于 10 mL 乙醇中, 37 ℃ 恒温水浴中搅拌 48 h, 精取 0.1 mL 上层清液, 用 37 ℃ 乙醇生理盐水混合液稀释至 100 mL, 摇匀, 于 335 nm 处测吸光度 A 值, 按标准曲线计算溶解度。

精取适量的氯硝柳胺细粉置于研钵中, 按要求量加入医用胶粘剂、促进剂及其它组方药剂, 研匀, 均匀地涂于背衬材料上, 挥发尽溶剂, 贴上保护层备用。

采用 Valia-Chien 双室渗透扩散装置, 用乙醇生理盐水混合液作为接受介质, 温度维持在 37 ± 0.5 ℃, 取鼠皮, 用卷纸吸干表面水分, 将鼠皮置于两池之间, 真皮层朝向接受池, 氯硝柳胺贴片贴于角质层侧, 在预定时间从接受池中取出全部接受液, 并重新加入新鲜的空白接受液, 取出的接受液在 335 nm 处测吸光度 A 值, 按标准曲线计算氯硝柳胺的累积透皮量。

将皮肤置于 37 ℃、5% 胰酶磷酸盐缓冲液 (pH= 7.5) 中 1.5 h, 轻轻搅拌使角质层游离, 再用冷己烷 (−4 ℃) 漂洗角质层 30 s, 以除去表面的脂质, 真空干燥后制成游离角质层, 置于干燥器中备用。

将游离角质层用氯仿-甲醇液 (2 : 1) 萃取类脂质 24 h, 然后用上述混合液冲洗数次, 除去表面附着的脂质, 真空干燥后得除类脂质角质层置于干燥器中备用。

取经 5% 氮酮处理 6 h 的角质层, 5% 油酸处理 6 h 的角质层, 未经处理的角质层和除去类脂质的角质层各 15 mg, 以 2 ℃/min 的扫描速度, 由 30 ℃ 到 140 ℃ 扫描测 DSC 谱。

2 结果与讨论

2.1 氯硝柳胺测定波长的选择

由氯硝柳胺在乙醇生理盐水混合液中及鼠皮浸出物的紫外吸收图谱 (图略) 可知, 氯硝柳胺在 335 nm 处有最大吸收峰, 据文献报道^[4], 氯硝柳胺药物的乙醇溶液在 335 nm 处测吸光度 A 值时, 药物中的杂质如中间体 2-氯-4-硝基苯胺、5-氯水杨酸等不影响其值的准确性。鼠皮浸出物紫外光谱在 335 nm 处吸收值很小, 对氯硝柳胺含量的测定干扰小, 因而在 335 nm 处测定药物的吸光度 A 值可测得氯硝柳胺的含量。

2.2 氯硝柳胺在乙醇混悬液中的体外透皮

在 Valia-Chien 双室扩散池中, 供给室置氯硝柳胺的乙醇混悬液, 接受室中置乙醇生理盐水混合液, 测定离体鼠皮对氯硝柳胺的体外透皮结果如图 1 所示。

S 为离体鼠皮的有效表面积, Q 为每个时间的累积透皮渗透量。图 1 表明氯硝柳胺乙醇混悬液的体外透皮速率服从零级动力学模型, 并且具有较高的渗透速率, $Q/S \sim t$ 线性回归方程为: $Q/S = 75.0894t - 63.0034$ [$r = 0.9803$], 因而氯硝柳胺可用于透皮控释给药。

由 Fick 定律 $\frac{Q}{S} = \frac{DC}{h}t - \frac{hC}{6}$, 式中 D 为药物在离体鼠皮内的扩散系数 (cm^2/s), C 为最外层组织中的药物浓度, h 为离体鼠皮厚度, 当稳态时, $C = C_0$ (供给室药物浓度)。实验中测得 $C_0 = 5.66 \text{ g/L}$, 由线性回归方程的截距求得 $h = 0.066$, 实测得离体鼠皮厚度为 0.050 cm, 实验值与理论值在同一数量级范围, 说明氯硝柳胺通过离体鼠皮的扩散可以用

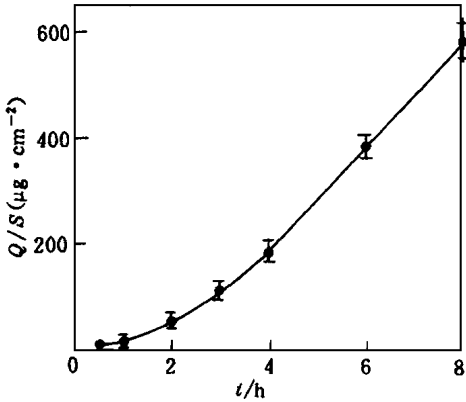


图 1 氯硝柳胺在乙醇混悬液中的体外透皮曲线

Fick 扩散方程描述.

2.3 透皮促进剂对氯硝柳胺体外透皮的影响

用按组方制成的骨架型透皮控释系统, 研究了无透皮促进剂或用氮酮(Azone), 油酸(OA), 丙二醇(PG) 等作透皮促进剂, 氯硝柳胺的体外透皮数据按零级动力学处理得动力学参数(斜率, 即透皮速率常数), 结果见表 1.

表 1 透皮促进剂对氯硝柳胺的体外透皮影响

促进剂	回归方程 Q/S	$J/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	相关系数
无	$2.8529t-0.3593$	2.8529	0.9974
5% PG	$4.0763t-0.4630$	4.0763	0.9981
3% Azone	$3.1211t-0.6778$	3.1211	0.9984
6% Azone	$3.5483t-0.4911$	3.5483	0.9968
10% Azone	$6.0296t-1.8336$	6.0296	0.9723
5% OA	$4.1577t-0.5683$	4.1577	0.9929
10% OA	$6.4661t-1.2657$	6.4661	0.9926
3% Azone+ 5% PG	$4.7006t-0.5641$	4.7006	0.9986
3% Azone+ 5% OA	$4.4671t-0.7048$	4.4671	0.9985

由表 1 可见, 氮酮、丙二醇、油酸以及它们的混合物对药物透皮均有促进作用, 不同浓度促进剂的促渗能力也不同. 氮酮能进入脂质中破坏其双层结构, 增加药物在其中的通透性^[5]. 10% 氮酮促渗作用较强, 3% 和 6% 氮酮的促渗作用不明显. 这是因为氯硝柳胺是不溶于水的亲脂性药物, 氮酮对亲水性药物具有较好的促渗作用而对亲脂性药物的促渗作用较弱^[6].

与氮酮相比, 油酸对氯硝柳胺的促渗作用更好, 这与 Cooper^[7]、Barry^[8] 的无论是极性药物还是非极性药物, 油酸都有比较好的促渗作用的结论相符. 丙二醇可以使角蛋白溶剂化, 降低药物/ 组织间的作用力, 在充分水合的组织中单独使用丙二醇促渗效果并不明显, 但可以和其它促进剂合用起协同作用^[5]. 氮酮与丙二醇合用效果比氮酮和丙二醇单独用要好, 可能的机理是丙二醇与氮酮合用后促进了药物在细胞内的扩散和转运^[5]. 氮酮与油酸合用也比它们单独使用时效果好.

本实验各种促进剂的促渗能力依次为: 10% 油酸> 10% 氮酮> 3% 氮酮+ 5% 丙二醇> 3% 氮酮+ 5% 油酸> 5% 油酸> 5% 丙二醇> 6% 氮酮> 3% 氮酮.

2.4 氯硝柳胺控释长效贴剂的体外透皮

以氯硝柳胺为主药按一定组方制成的控释长效贴剂其体外透皮曲线如图 2 所示.

在开始的 11 h 内, 药物有较高的透过速率, 经 23 h 后, 药物透过速率降低, 逐渐趋向平稳, 经过 72 h 后, 渗透的药物量占总药的 23.3%, 由此可见, 氯硝柳胺透皮给药能起到长效作用, 且稳态后渗透速率平稳, 为零级动力学模型. 将自制的贴剂用小白鼠进行动物实验, 发现 7 d 时的减虫率可达 75% 以上.

2.5 促进剂作用机理探讨

图 3 为游离角质层、去脂质角质层、经氮酮处理角质层以及经油酸处理角质层的红外谱图.

图 3 曲线 a 中, 2930 cm^{-1} 为角质层类脂质的吸收峰, 1750 cm^{-1} 为长链羰基峰, 1460 cm^{-1} 为长链亚甲基峰, 1160 cm^{-1} 为酯键峰, 经氯仿-甲醇液处理

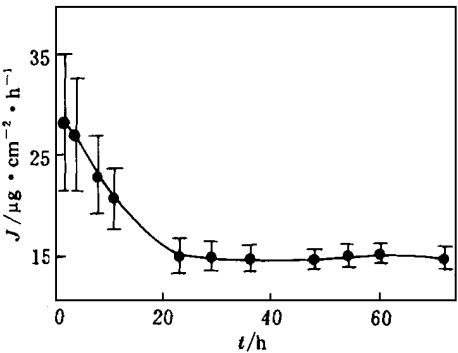


图 2 氯硝柳胺控释长效贴剂 72 h 的体外透皮曲线

后,这些峰都消失(图 3 曲线 *b*)。1660 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} 为酰胺的吸收峰,经氯仿-甲醇处理后无变化。Azone, OA 处理后, 1750 cm^{-1} 峰与 1660 cm^{-1} 峰, 1460 cm^{-1} 峰与 1560 cm^{-1} 峰, 1160 cm^{-1} 峰与 1240 cm^{-1} 峰的比例降低,说明经 Azone, OA 处理后,角质层中类脂质含量降低, Azone, OA 溶解了角质层中部分类脂质,破坏了角质层中类脂质的结构,促使药物渗透速率增大。

由各种角质层的 DSC 测试可知,游离角质层在 49, 51, 68, 95, 102 处有吸热峰,而经除类脂质及 Azone, OA 处理后的角质层, 49, 51, 68, 95 处的吸热峰消失,只剩下 102 附近有吸热峰存在,这进一步说明了氮酮和油酸作为促进剂的机理是降低角质层中类脂质的含量,破坏了角质层中类脂质的结构,促进药物渗透。

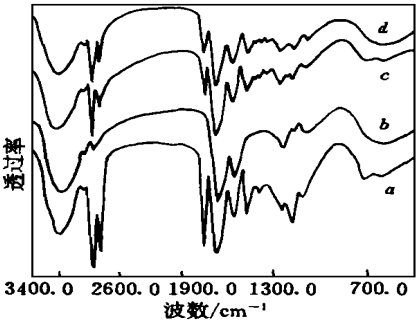


图 3 角质层的红外光谱
a. 游离角质层; b. 去类脂质角质层;
c. 氮酮处理角质层; d. 油酸处理角质层

参 考 文 献

- 1 Guy R H, Hadgraft J. *J Controlled Release*, 1987; **4**: 237
- 2 宋友华,傅得兴. 中国药学杂志, 1991; **26**(3): 139
- 3 赵义军,穆玉芳. 山东医药工业, 1994; **13**(2): 30
- 4 刘长久. 药物分析杂志, 1983; **3**(1): 56
- 5 Barry B W. *J Controlled Release*, 1987; **6**: 85
- 6 Chien Y W. *Drug Dev Ind Pharm*, 1983; **9**(4): 497
- 7 Cooper E R. *J Pharm Sci*, 1984; **73**: 1153
- 8 Barry B W, Bennett S L. *J Pharm Pharmacol*, 1987; **39**: 535

Study on the Niclosamide Transdermal
Therapeutic System

Qi Guorong, Yang Yunsong^{*}, Yang Shilin

(Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Zhang Guolin, Zhang Qingdi

(Department of Pharmacy, Zhejiang Medical University, Hangzhou)

Abstract The efficiency of penetration enhancers for niclosamide has been studied using double-cell skin permeation system. It was found that oleic acid was a good enhancer for niclosamide and was more efficient than azone. Azone showed a synergism with oleic acid or propylene glycol. It was also demonstrated that niclosamide could be used as a long-lasting liniment. The mechanism of the effect of azone and oleic acid has been investigated by IR and DSC techniques.

Keywords niclosamide, transdermal therapeutic system, azone, oleic acid