

多种促进剂对甲硫咪唑经皮渗透吸收的影响

张梅 刘梅 崔艳 靳颖华 孙玉霞 赵维娟(北京 100700 北京军区临床药物研究所)

甲硫咪唑(thiamiazolium)是临床常用的抗甲状腺药,基于该药口服后不良反应严重,我们将其改制成水包油型乳剂经皮给药,从而降低药物对机体的不良反应。甲硫咪唑化学极性大,属于水溶性物质,其经皮渗透性较差,因此需选择适宜的促进剂以增加经皮渗透性,使甲硫咪唑局部外用给药后达到治疗药物所需浓度。本文对几种典型的促进剂进行了一系列的促吸收效果比较,研究了一些促渗剂之间的配伍及作用机理。

1 仪器和药品

UV-2100S 型紫外分光光度仪(日本岛津);恒温磁力搅拌机、高速乳化机(南京化工设备厂);5%甲硫咪唑乳剂(本室研制);月桂氮酮(石家庄进隆虎头山化工厂);油酸(北京金龙化学试剂有限公司);丙二醇(天津市化学试剂六厂)等;大白鼠(中科院养殖场)。

2 方法与结果

2.1 皮肤的制备及处理

2.1.1 离体皮肤的制备:取体重 180~220g 的大鼠,用 2%硫化钠溶液于大鼠背部脱毛,冲洗,取背部皮肤,剥

表 1 不同促进剂对甲硫咪唑的促渗效果比较($\bar{x} \pm S, n=3$)

促进剂	时间(h)								$Q-\sqrt{t}$ 方程		
	0.5	1	2	3	5	7	11				
Azone	12.112	15.966	20.308	22.902	23.042	24.478	26.498	$Q=11.316+5.064\sqrt{t}$	0.9250	286.587	
1,2-PG	8.624	11.311	15.434	19.355	21.000	20.125	22.112	$Q=7.338+14.102\sqrt{t}$	0.9104	227.051	
OA	3.949	5.321	9.001	8.042	11.225	13.057	14.118	$Q=1.815+3.984\sqrt{t}$	0.9701	225.467	
α -pyrr	3.124	3.891	6.543	7.139	10.666	10.998	12.152	$Q=0.845+3.737\sqrt{t}$	0.9722	211.488	
noenhancer	0.621	2.155	1.407	1.793	2.097	2.303	2.677	$Q=0.759+0.589\sqrt{t}$	0.8115	33.333	

:注 1,2-PG:丙二醇;OA:油酸; α -pyrr: α -吡咯烷酮;Q:累积渗透量;J:稳定状态流量($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)结果表明:促进剂单独使用对甲硫咪唑的促渗效果为:Azone>1,2-丙二醇>油酸> α -吡咯烷酮>无促进剂。

2.3.2 促进剂的相互作用:将离体皮肤分别用 Azone+油酸、Azone+ α -吡咯烷酮、油酸+1,2-丙二醇、Azone+1,2-丙二醇、 α -吡咯烷酮+1,2-丙二醇(比例均为 1:1)预处理,进行药物经皮渗透实验,结果表明:Azone 丙

离皮下脂肢组织及粘液组织,用生理盐水洗净备用。

2.1.2 皮肤预处理:将以上离体皮肤用棉花吸干表面水份,在纱布上滴加促进剂使之浸润到整个皮肤表面,保持 12h,将皮肤冲洗干净备用。

2.1.3 去除皮肤角质层:将离体皮肤用棉花吸干表面水份,用粘胶条在角质层反复粘贴 20~30 次,去除角质层使皮肤呈半透明状态,备用。

2.2 离体皮肤渗透试验

按文献^[1]的体外释放装置及试验方法,称取 0.5g 乳剂置给药室,与皮肤密切接触,将其置于 100ml 释放液中,以 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 恒温,恒速缓慢振荡,定时取样,并补充等体积释放液。测定样品于 251.5nm($E_{1\%}^{1\text{cm}} 1528$)波长处的吸收度,按文献^[1]方法计算药物的累积释放量(Q)和稳态流量(J)。

2.3 实验结果

2.3.1 不同促进剂对甲硫咪唑的促渗作用,将 Azone,油酸、 α -吡咯烷酮、1,2-丙二醇预处理的皮肤分别固定在扩散装置上,进行药物经皮渗透实验,结果见表 1。

二醇与油酸合用后,促渗效果显著增强(见表 2)。

2.3.3 促进剂之间的配比:将离体皮肤分别用不同配比的 Azone 与 1,2-丙二醇预处理,进行药物经皮渗透实验。结果表明:Azone 与丙二醇配比不同,促渗效果不

表2 混合促进剂对甲硫咪唑的促渗效果比较($\bar{x} \pm S$, $n = 3$)

促进剂	$Q - \sqrt{t}$ 方程		
Azone + OA	$Q = 9.6203\sqrt{t} - 7.7695$	0.9780	544.443
Azone + 1,2-PG	$Q = 5.853\sqrt{t} + 8.415$	0.9459	331.240
Azone + α -pyrr	$Q = 1.017\sqrt{t} + 0.943$	0.9360	57.527
OA + 1,2-PG	$Q = 9.605\sqrt{t} - 1.949$	0.9706	503.554
1,2-PG + α -pyrr	$Q = 7.970\sqrt{t} - 5.457$	0.9805	451.047

同,当比例为1:2时,促渗效果最好(见表3)。

2.3.4 促进剂的浓度选择:制备含有不同浓度 Azone 的甲硫咪唑乳剂,按文献方法,进行体外经皮渗透实验

表4 不同浓度 Azone 对甲硫咪唑促渗效果比较($\bar{x} \pm S$, $n = 3$)

c (w/w, %)	时间(h)								$Q - \sqrt{t}$	
	0.333	0.667	1	1.5	2	4	6	8		
1	0.0951	0.0991	0.2243	0.4105	0.6541	1.8280	2.0015	3.221	$Q = 0.919\sqrt{t} - 0.482$	0.9477
2	0.1701	0.2743	0.3829	0.5706	0.8150	2.0561	3.2326	5.4734	$Q = 2.039\sqrt{t} - 1.427$	0.9393
3	0.1688	0.2105	0.3840	0.5589	0.7632	2.3571	3.4456	6.7001	$Q = 2.650\sqrt{t} - 2.254$	0.9320
4	0.1795	0.3590	0.4233	0.7756	0.8901	2.5632	5.9223	7.8546	$Q = 3.4444\sqrt{t} - 2.928$	0.9482
5	0.1560	0.2790	0.4174	0.6403	1.1418	2.4254	4.3484	6.0973	$Q = 2.476\sqrt{t} - 1.784$	0.9604

2.3.5 Azone 促渗透作用部位:将去除角质层的皮肤和完整的离体皮肤,分别用 Azone 和生理盐水预处理,

表5 不同皮肤条件下甲硫咪唑的渗透效果比较

皮肤条件		时间(h)							$Q - \sqrt{t}$ 方程	
		0.5	1	2	3	5	7	11		
完整皮肤	Azone	12.112	15.966	20.308	22.902	23.042	20.478	26.498	$Q = 11.316 - 5.064\sqrt{t}$	0.9260
	生理盐水	0.621	2.155	1.407	1.793	2.097	2.303	2.677	$Q = 0.759 + 0.589\sqrt{t}$	0.8115
脱角质层皮肤	Azone 3%	18.992	18.023	25.151	27.893	35.001	38.124	55.341	$Q = 5.747 + 13.661\sqrt{t}$	0.9744
	生理盐水	17.003	23.415	28.932	26.520	31.453	40.002	53.461	$Q = 8.402 + 12.410\sqrt{t}$	0.9610

3 讨论

3.1 甲硫咪唑累积透皮量与透皮促进剂的存在有关,但其透皮量与时间的关系均相同,符合 Higuchi 方程。在所用透皮促进剂中,各促进剂的促透效果大小顺序为 $N > M > L > K > J > I > H > G > F > E > D > C > B > A$, 其促透皮能力分别为无促进剂时的 16.33, 15.11, 10.56, 9.94, 8.60, 6.81, 6.76, 6.35 和 1.73 倍。

3.2 促进剂种类很多,但对药物促渗效果有选择性,本文单独使用的 4 种促进剂以氮酮促渗透效果为优,并且有显著的浓度依赖性,在低浓度范围内有一最大值,这可能是在低浓度下氮酮以对角质层作用为主(实验结果已验证),而浓度过高时,由于其疏水性阻止了

表3 不同比例 Azone 和 1,2-丙二醇对甲硫咪唑的促渗效果比较($\bar{x} \pm S$, $n = 3$)

Azone : 1,2-PG	$Q - \sqrt{t}$ 方程		($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)
1:0.5	$Q = 6.221\sqrt{t} - 7.7695$	0.9359	352.066
1:1	$Q = 5.853\sqrt{t} + 8.415$	0.9459	331.240
1:2	$Q = 8.758\sqrt{t} + 1.789$	0.9885	495.640
1:3	$Q = 8.064\sqrt{t} + 3.487$	0.9637	456.367
1:4	$Q = 6.8497\sqrt{t} - 6.532$	0.9849	387.65

实验,结果表明,随着 Azone 用量的增大,Azone 含量在 4% 时,药物的经皮渗透效果最好(见表 4)。

渗透实验表明:Azone 主要作用在角质层,对无角质层的皮肤无明显作用($P < 0.05$)(见表 5)。

药物的扩散。

3.3 除 Azone + α -pyrr(1:1)处,促渗剂混合使用,促渗效果大于促渗剂单独使用,尤以氮酮与油酸、丙二醇混合促渗效果为好。据报道 Azone 在角质层贮存,干扰角质层的二级结构,增加类脂双分子层液化,油酸与皮肤中的脂肪酸有相似的结构,易于渗入角质层结构中,由于其双键的不对称性,影响了角质层结构,他们与丙二醇合用时可增加药物在角质层的溶解度,使药物更易分配进入皮肤,选择性的促进药物透皮吸收。本实验氮酮和油酸(1:1)合用时,平均累积透皮量为无促进剂时的 16.33 倍。

收稿日期:1998-04-22