

经皮离子导入影响因素研究进展

许东航¹, 梁文权² (1. 浙江大学医学院附属二院药剂科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031)

中图分类号: R943.43 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)05-0368-04

经皮离子导入是指在外加电场作用下, 促进药物离子通过皮肤转运的一种经皮给药物理促渗方法。离子导入受到越来越多的关注, 科学工作者不断探索影响离子导入的因素, 为离子导入透皮给药技术的临床应用提供依据。

1 药物的物理化学性质

1.1 药物所带电荷

理论上认为化合物离子导入给药速率同其所带的电荷成正比。近来有人研究了人胰岛素同系物对无毛小鼠离子导入渗透速率的影响^[1]。采用不带电荷的人胰岛素阴极导入, 仅仅发现有很低的速率通过皮肤。而当使用 2 价负电荷的人胰岛素, 其渗透速率提高了 50~100 倍。采用带 3 价负电荷的人胰岛素, 渗透速率又提高了 2~3 倍。

1.2 药物的分子大小

药物分子大小和离子导入速率的关系过去较少被人注意。Siddiqui 等^[2]在研究中得出结论: 分子量并不是电解质离子导入给药的決定因素。然而, Roberts 等在重新分析了 Siddiqui 和其他作者发表的离子导入数据后得出: 离子导入速率的对数随分子量的增大而减少, 两者有较好的线性关系。Yoshida 等^[3]在研究中认为, 离子导入速率随着分子体

积的增大而减少, 两者关系可通过 Stokes-Einstein 孔抑制模型解释。Brand 等^[4]研究了 16 种低核苷酸通过无毛大鼠皮肤的离子导入速率, 结果发现: 渗透速率一般随着分子大小的增大而减少。笔者的研究^[5]也表明, 药物的分子大小同离子导入速率成反比, 这可能是因为分子越大, 越不易通过孔道, 其渗透速率自然越小。

但离子导入速率并不是一定随着药物的分子增大而减少。如 Brand^[4]在研究 16 种低核苷酸时, 也发现几种核苷酸并不是随着药物的分子增大而减少。另外, 胰岛素等大分子能有效渗透进入皮肤从而达到循环系统也说明了并不是分子越大渗透速率越小。Yoshida 等^[3]认为当分子体积摩尔为 $150\text{cm}^3/\text{mol}$, 最易离子导入皮肤。

1.3 药物的疏水性

药物的疏水性对离子导入增渗是负作用^[6], 应用一系列的链烷酸离子导入, 随着链长度的增加, 被动扩散速率增加。离子导入速率反而减少, 其增渗比例(离子导入速率/被动扩散速率)随链长度增加而下降。对于不带电的链烷醇, 随着链长度的增加, 被动扩散速率增加, 离子导入速率刚开始增加, 后又下降(链长度超过 6)。这可能是由于随着链长度的

基金项目: 本项目受国家自然科学基金资助(No. 39370658)

作者简介: 许东航, 男, 30 岁。主管药师, 1999 年毕业于浙江大学药剂专业, 硕士。现从事药物的控制与释放研究。

增加,药物亲脂性增加,抑制药物以离子状态存在。

1.4 药物的无限稀释溶液的摩尔电导^[7]

笔者测定了盐酸丁卡因、盐酸普鲁卡因、盐酸达克罗宁、盐酸利多卡因四种局麻药的增渗倍数 E_R 和 32℃ 的无限稀释溶液的摩尔电导 A_0 。结果发现增渗倍数和无限稀释溶液的摩尔电导之间有较好的线性关系。

2 供应室和接受室溶液的组成

2.1 溶液的 pH

离子导入给药最佳 pH 是化合物主要以离子状态存在时。Siddiqui 等^[2]研究了 pH 影响利多卡因离子导入的速度和程度,发现最大渗透速率是在利多卡因全部离子化状态时。由于溶液的 pH 决定蛋白质和多肽的电荷,因此这些药物 pH 的影响更加明显^[8]。对于两性化合物, pH 的影响非常复杂。因此在不同的 pH,药物可以是阳离子、阴离子和两性离子。所以必须在不同的 pH 选用不同的导入方式(阳极导入和阴极导入),以求更大的渗透速率。

2.2 药物浓度

药物稳态离子导入速率随着药物浓度的增加而增加。如苯乙胺的离子导入速率同药物浓度有较好的线性关系^[8]。又如笔者^[9]测定了盐酸普鲁卡因的稳态离子导入速率,结果发现同药物浓度有较好的线性关系,但其增渗倍数却同药物浓度无关。

2.3 供应室缓冲液的组成

为了调节 pH 符合生理条件和减少电极反应所引起的 pH 变化许多研究都采用了缓冲液。但缓冲液中往往有各种竞争离子的存在,如 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等,这些离子与药物离子对电流的竞争,使药物的离子导入速率降低。苯乙胺的离子导入速率由于缓冲液 HEPES 的存在迅速下降,缓冲液浓度越高,苯乙胺的离子导入速率越低^[8]。

2.4 接受室溶液的组成和浓度^[10]

笔者研究了接受室溶液的组成和浓度对离子导入渗透速率的影响。结果发现,阴离子 (Cl^-) 浓度相同的接受室溶液其增渗倍数 (E_R) 值相近。说明对于阳极导入,接受室溶液中影响离子导入速度的是阴离子,同阳离子种类和接受室离子强度无关。接受室溶液浓度不同,影响阳极导入速度。这可能是因为随着接受室溶液浓度的降低,皮肤两侧电阻增加,在电流强度恒定的情况下,电势差也增加,离子导入速率也相应地增加。但离子导入速率和接受室阴离子浓度并不是线性关系。

3 电学因素

3.1 电流强度

理论上认为离子导入速率同电流强度成正比。作者也通过实验^[9]得出:盐酸普鲁卡因在 0.1、0.2 和 0.3 mA 的增渗倍数分别为 34、64 和 97 倍,说明两者有较好的线性关系。

但两者有线性范围。如 Gupta 等^[11]研究了电流密度对芬太尼在体给药的影响,实验分两组进行,一组电流密度为 10~40 $\mu A/cm^2$,另一组电流密度为 75~125 $\mu A/cm^2$,分别测定 12h 的 AUC,结果发现,AUC 同第一组电流密度并没有线

性关系,但同第二组电流密度却有较好的线性关系。Gupta 认为这可能是第一组电流密度太低的原因。另有人认为高电流强度时离子强度与离子导入速率也不是线性关系,而是抛物线关系^[12]。

3.2 电压

Hinsberg 等^[13]研究了药物 DGAVP 的离子导入,结果发现稳态离子导入速率与电流密度在 0~0.64 mA/($cm \cdot h$) 范围内并不是线性关系,相反与电压却有很好的线性的关系 ($r^2 = 0.986$)。

笔者^[14]也探讨了盐酸丁卡因稳态离子导入速率与电压的关系,结果以 E_R 值对电压回归,得方程: $E_R = -3 \times 10^{-3} + 3.202 \times V$, $r = 0.9979$ (V 是电压)。说明在一定的电压范围内,离子导入速率随着电压增大而增大。

3.3 交流和直流电流

Szántó 等^[15]研究了 Ca^{2+} 在直流和交流电流下的离子导入速度,结果发现直流电流下的稳态透皮速率为 (129.78 \pm 26.15) $\mu g/cm^2$,而交流电流下的离子导入速率为 (283.18 \pm 16.89) $\mu g/cm^2 \sim$ (306.81 \pm 18.04) $\mu g/cm^2$ (不同种类的交流电流)。这可能是因为当电流持续应用于角质层时,会发生电化学极化,极化的产生减弱了电场,从而使通过皮肤的有效电流下降,因而药物离子导入速度下降。而交流电流却可以避免皮肤的电化学极化。因此在相同电流强度下,交流电流比直流电流更有效。

3.4 离子导入电极

电极在水溶液中电化学反应产生 H^+ 、 OH^- ,不仅能改变电极周围的 pH,还可与药物离子竞争传导。使用盐桥或离子交换膜可以分隔这些离子,但该法显然不适于体内离子导入给药。Ag/AgCl 电极可控制电解和电极溶液的 pH (Ag/AgCl 电极的电化学反应不产生 H^+ 和 OH^-),被广泛应用,但该法有一缺点:必须加入 Cl^- ,通常为 NaCl,而 Na^+ 的存在会干扰阳极离子导入给药。同样,在阴极产生的 Cl^- 会影响阴离子药物向皮肤移动,或增加相反离子从而干扰阳极离子导入给药。

4 促渗剂

4.1 乙醇

采用乙醇预处理皮肤可以增加许多药物离子导入速率。如用乙醇预处理皮肤,使促黄体激素释放激素 (LHRH) 的离子导入速度比未用乙醇预处理皮肤的离子导入速度增加了 2 倍^[16],这可能是由于乙醇降低了类脂分子烷键的结合和角蛋白酰胺键的结合。

4.2 月桂氮革酮

采用月桂氮革酮 4 $\mu L/cm^2$ 预处理皮肤后,对吡罗昔康、吲哚美辛、萘普生和双氯芬酸钠进行离子导入, E_R 分别为 97.2、20.0、17.0 和 12.1,有效地促进了药物的经皮渗透。使用月桂氮革酮预处理皮肤后,有报道观察到小鼠皮肤的毛囊口扩宽,表面裂隙增多,并有空穴产生,使皮肤渗透性增加,阻抗下降。月桂氮革酮对毛囊、汗腺等皮肤附属器以及皮肤表面的作用使得离子导入的作用加强。另外有可能应

用月桂氮萘酮预处理皮肤后,在电场作用下,可能产生了新的通道。

4.3 脂肪酸+乙醇^[17]

Bhatia 将系列饱和脂肪酸 C_{10} , C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} 分别溶于 10% 的乙醇中,用于预处理皮肤,在 0.2 mA/cm^2 的电流密度下对 LHRH 进行离子导入。结果发现 C_{12} , C_{14} , C_{16} 和 C_{18} 结合乙醇预处理皮肤,其 LHRH 的离子导入速率比单用乙醇预处理皮肤 LHRH 的离子导入速率也有了明显的提高,说明两者有协同作用。而离子导入速率大小为 $C_{10} < C_{12} < C_{14} < C_{16} < C_{18}$ 。这可能是由于随着碳链的增长,亲脂性增加,碳链短的,皮肤渗透性差,而碳链太长,又易导致药物与角质层结合而无法分配进入真皮。

Bhatia 还分析了不饱和脂肪酸的不饱和程度对离子导入速率的影响。采用十八烯酸为研究对象,以 LHRH 为模型药物,研究不饱和键个数为 1, 2, 3 时的十八烯酸/乙醇预处理皮肤的离子导入速率。结果发现,十八烯酸/乙醇预处理皮肤的离子导入速率比十八烷酸/乙醇预处理皮肤的离子导入速率要大,不饱和键个数为 1, 2, 3 时的十八烯酸/乙醇预处理皮肤的离子导入速率无显著性差别,说明双键的存在而不是不饱和程度,决定了离子导入增渗能力。

4.4 萜烯

有文献报道萜烯和离子导入合用也能增加 LHRH 皮肤渗透速率^[18]。10%萜烯(苧烯、香芹酮、1,8 桉叶脑、百里酚)和乙醇合用预处理猪皮肤 2h,加电流(电流密度为 0.2 mA/cm^2),8h 后测定接受室溶液。结果发现,百里酚/乙醇,香芹酮/乙醇,苧烯/乙醇预处理皮肤后的离子导入速率有了显著性的提高(相对于用乙醇预处理皮肤的离子导入速率)。1,8 桉叶脑/乙醇,百里酚/乙醇,香芹酮/乙醇,苧烯/乙醇预处理皮肤后的离子导入速率分别是未用促进剂的离子导入速率的 1.83, 2.52, 3.22, 3.70 倍。因此,萜烯和乙醇合用可以增加离子导入速率,这样也增加了离子导入皮肤的耐受性。

4.5 表面活性剂

阴离子表面活性剂如月桂醇硫酸钠预处理皮肤使得人表皮孔膜吸收表面活性剂,从而使本身即带负电荷的皮肤的净表面电荷密度升高,有利于药物的电渗,使分子型药物如甘露醇、尿素、葡萄糖等的经皮离子导入的渗透速率提高^[19]。X 线衍射研究也表明月桂醇硫酸钠和离子导入合用时并没有增加皮肤脂质的流动性,而可能细胞间脂质的结构重排,从而增加了溴化十六烷基三甲铵增渗^[20]。

对于胰岛素,采用各种胆盐和非离子表面活性剂如聚氧乙烯单月桂酸酯、聚氧乙烯 9-月桂醇醚等促进剂与离子导入合用,发现胆盐比非离子表面活性剂的促进作用更强,使用甘氨酸胆盐与离子导入合用,在 24h 内使小鼠血糖水平从 $22.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降到 $5.55 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[21]。

4.6 脂质体^[22]

离子导入对离子化的药物非常有效,但对非离子化的药物却只有很低的渗透速率或干脆不能用离子导入给药。若离子化和非离子化的药物被包裹在带电的脂质体中,就可有

效地进行离子导入了。肉豆蔻酸磷脂酰胆碱(DMPC),二棕榈酸磷脂酰胆碱(DPPC),硬脂酸磷脂酰胆碱(DSPC)被用来制备秋水仙碱大单室(LUVs)脂质体。硬脂酰胺使大单室脂质体带正电,联十六烷基磷酸盐使大单室脂质体带负电。而后进行离子导入,结果为带正电的硬脂酸磷脂酰胆碱(DSPC)包裹的秋水仙碱大单室(LUVs)脂质体其离子导入速率是普通秋水仙碱离子导入速率的 4~5 倍,也是肉豆蔻酸磷脂酰胆碱(DMPC)或二棕榈酸磷脂酰胆碱(DPPC)包裹的秋水仙碱大单室(LUVs)脂质体其离子导入速率的 2~3 倍。由于肉豆蔻酸磷脂酰胆碱(DMPC)或二棕榈酸磷脂酰胆碱(DPPC)包裹的秋水仙碱大单室(LUVs)脂质体在离子导入过程中包裹的药物易泄露,因此包裹材料选用硬脂酸磷脂酰胆碱(DSPC)。脂质体带负电,由于离子导入过程中 pH 的变化易使药物降解,因此选择脂质体带正电。

4.7 环糊精^[23]

羟丙- β -环糊精具有非常好的水溶性和稳定性,被用于氢化可的松经皮离子导入给药的复合促渗剂。1%氢化可的松-9%羟丙- β -环糊精的离子导入速率比丙二醇、油酸丙二酯作为促渗剂的氢化可的松渗透速率大。但进一步的实验却发现 9%羟丙- β -环糊精作为促渗剂的 1%氢化可的松离子导入速率比 1%氢化可的松-3%羟丙- β -环糊精和 1%氢化可的松-15%羟丙- β -环糊精的渗透速率大。3%羟丙- β -环糊精作促渗剂时,氢化可的松溶解不充分,而 15%羟丙- β -环糊精作促渗剂时,羟丙- β -环糊精是过量存在。这些数据说明羟丙- β -环糊精仅仅作作为氢化可的松的亲水载体,氢化可的松-羟丙- β -环糊精的离子导入进入皮肤的是氢化可的松,而不是复合物。同时也说明氢化可的松离子导入途径主要是细胞间或细胞途径,而不是以附属器途径为主,当过量的羟丙- β -环糊精可以抑制氢化可的松从复合物中的释放,羟丙- β -环糊精过少,使氢化可的松溶解不充分,同样使渗透速率下降。

4.8 肾上腺素和妥拉苏林^[24]

肾上腺素可以改变药物的渗透速率。应用离体猪皮肤瓣灌流模型,发现肾上腺素和利多卡因一起进行离子导入时,由于肾上腺素的血管收缩作用,使利多卡因的离子导入速率下降。而当血管舒张药妥拉苏林,和利多卡因联合应用时,利多卡因的离子导入速率提高了。

参考文献

- [1] Langkjaer L, Brange J, Grodsky GM, et al. Iontophoresis of monomeric insulin analogues *in vitro*: effects of insulin charge and skin pretreatment[J]. J Controlled Release, 1998, 51(1): 47.
- [2] Siddiqui O, Roberts MS, Polack AE. The effect of iontophoresis and vehicle pH on the *in-vitro* permeation of lignocaine through human stratum corneum[J]. J Pharm Pharmacol, 1985, 37: 732.
- [3] Yoshida NH, Roberts MS. Solute molecular size and transdermal iontophoresis across excised human skin[J]. J Controlled Release, 1993, 25(1): 177.
- [4] Brand RM, Wahl A, Iversen PL. Effects of size and sequence on the iontophoretic delivery of oligonucleotides[J]. J Pharm Sci,

- 1998,87(1):49.
- [5] 许东航,胡巧红,梁文权,等.药物离子淌度、分子量和离子导入的关系[J].中国医药工业杂志,2001,32(5):207.
- [6] Terzo SD, Behl CR, Nash RA. Iontophoretic transport of a homologous series of ionized and unionized model compound influences of hydrophobicity and mechanistic interpretation[J]. Pharm Res, 1989,6(1):85.
- [7] 许东航,周宏民,梁文权,等.无限稀释摩尔电导对离子导入的影响[J].中国药学杂志,2000,35(10):678.
- [8] Yoshida NH, Roberts MS. Role of conductivity in iontophoresis, 2. Anodal iontophoretic transport of phenylethylamine and sodium across excised human skin[J]. J Pharm Sci, 1994,83(3):344-350.
- [9] 许东航,廖国娟,梁文权,等.盐酸普鲁卡因经皮离子导入的研究[J].中国现代应用药学,1999,16(5):18.
- [10] 许东航,梁文权,宋继芬.接受室溶液对离子导入影响因素的研究[J].浙江大学学报(医学版),2000,29(1):4.
- [11] Gupta SK, Southam M, Sathyan G, et al. Effect of current density on pharmacokinetics following continuous or intermittent input from a fentanyl electrotransport system[J]. J Pharm Sci, 1998,87(8):976.
- [12] 梁秉文,梁文权,平其能,等.经皮给药制剂[M].中国医药科技出版社.北京:1992:189.
- [13] Hinsberg WHMC, Bax L, Flinterman NHM, et al. Iontophoresis of a model peptide across human skin *in vitro*: effects of iontophoresis protocol, pH, and ionic strength on peptide flux and skin impedance[J]. Pharm. Res, 1994,11(9):1296.
- [14] 许东航,梁文权,宋继芬.盐酸丁卡因离子导入研究[J].中国现代应用药学,1999,16(3):26.
- [15] Szántó Z, Papp L. Effect of different factors on the iontophoretic delivery of calcium ions from bentonite[J]. J Controlled release, 1998,56:239.
- [16] Hager DF, Laubach MJ, Sharkey JW, et al. In vitro iontophoretic delivery of CQA 206-291: influence of ethanol[J]. J Controlled Release, 1993;23:175.
- [17] Bhatia KS, Singh J. Synergistic effect of iontophoresis and a series of fatty acids on LHRH permeability through porcine skin[J]. J Controlled Release, 1998,87(4):462.
- [18] Bhatia KS, Singh J. *In vitro* skin permeation enhancement effects of terpenes and iontophoresis on the LHRH permeability through porcine skin[J]. Pharm Res, 1997,14(S):S-311.
- [19] Peck KD, Hsu J, Li K, et al. The effect of ionic surfactants upon electroosmotic flux enhancement during iontophoresis for a synthetic membrane and human epidermal membrane[J]. Pharm Res, 1995,12(S):S-246.
- [20] Chesnoy S, Doucet J, Durand D, et al. Effect of iontophoresis in combination with ionic enhancers on the lipid structure of the stratum corneum: an X-ray diffraction study[J]. Pharm Res, 1996,13(10):1581.
- [21] Shin BC, Lee HB. The effect of enhancer on iontophoretic delivery of insulin in rabbits[J]. Pharm Res, 1995,12(S):S-275.
- [22] Kulkarni SB, Banga AK, Betageri GV. Delivery of liposome encapsulated colchicine across human cadaver skin using iontophoresis[J]. Pharm Res, 1996,13(S):S-361.
- [23] Chang SL, Banga AK. Transdermal iontophoretic delivery of hydrocortisone from cyclodextrin solutions[J]. J Pharm Pharmacol, 1998,50(6):635.
- [24] Riviere JE, Sage B, Williams PL. Effects of vasoactive drugs on transdermal lidocaine iontophoresis[J]. J Pharm Sci, 1991,80(5):615.