

pH 对萘普生透皮速率的影响*

梁文权 林 武 王晓东(杭州 310031 浙江医科大学药剂教研室)

摘要 目的:通过对萘普生在不同 pH 条件下透皮速率的研究,考察介质 pH 对药物透皮吸收的影响。方法:测定萘普生在不同 pH 介质中的溶解度,使用 Valia-Chien 扩散池测定萘普生通过大鼠皮肤的体外透皮速率。结果:萘普生的稳态透皮速率随 pH 升高而增大,而表观渗透系数则随 pH 升高而减少。根据分子型药物与离子型药物通过皮肤的途径不同,用平行扩散模型建立了稳态透皮速率和表观渗透系数与氢离子浓度的关系式。结论:当药物在介质中饱和时,可以通过调节 pH 增加萘普生或一些弱酸性和弱碱性药物的经皮渗透速率。

关键词 pH;萘普生;透皮吸收

Effect of pH on percutaneous absorption of naproxen

*国家自然科学基金资助项目第 3880896

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effect of pH on penetration of naproxen through skin. **METHODS:** The solubilities of naproxen in different pH vehicles was determined. The penetration rate of naproxen through rat skin in vitro was measured using Valia - Chien diffusion cell. **RESULTS:** When the pH in the donor compartment of the diffusion cell was increased the steady state flux of naproxen was increased, on the contrary, the apparent permeability coefficient was decreased. A mathematical formula was derived from the parallel diffusion mold to explain relationship between the concentration of hydrogen ion and the steady state flux as well as apparent permeability coefficient. **CONCLUSION:** On the saturation condition of drug in vehicle, changing the pH may increase the penetration rate of naproxen or other weak acid and base drugs through the skin.

KEY WORDS naproxen, percutaneous absorption, pH

萘普生为芳基烷酸类非甾体消炎镇痛药,对多种关节炎、强直性脊椎炎、肌腱类等具有良好的消炎镇痛效果。与大多数非甾体消炎镇痛药一样,萘普生口服给药也具有一定的消化道刺激性,采用经皮给药可克服这些缺点,同时还能提高应用部位下局部组织的药物浓度^[1]。

药物的经皮吸收受药物理化性质如油水分配系数和解离程度等影响^[2]。由于皮肤表面和给药系统内的pH能影响有机弱酸和有机弱碱类药物的解离程度,因而能影响这些药物的经皮吸收。一般认为调节pH维持较高的分子型药物分数,才能获得较好的透皮效果^[3,4]。但在常用制剂介质中离子型药物具有较大的溶解度,可能会获得较高的透皮速率。本文通过对萘普生在不同pH条件下的体外透皮速率研究,考察pH条件对药物透皮速率及渗透系数间的关系,籍以指导萘普生及其它弱酸和弱碱性药物经皮给药制剂的制备。

1 材料与方 法

1.1 试剂与仪器: DU - 65 型分光光度计(Beckman 公司); Valia - Chien 双室扩散池^[5](自制); THZ - 80 型恒温振荡器(上海跃进医疗器械四厂); 萘普生(西南制药厂); 其它试剂均为分析纯。

1.2 双波长吸收光谱标准曲线制备:精密称取萘普生100mg,用pH7.4磷酸盐缓冲液配成浓度为0.5,1,2,4,6,8,10和15 μ g/ml的标准溶液,选择波长328和350nm作双波长吸光度测定,得标准曲线: $c = 161.03(A_{328} - A_{350}) - 1.428$, $r = 0.9997$,回收率为100.61% \pm 0.34%,天内、天间精密度分别为1.89%和3.08%。

1.3 溶解度测定:取过量萘普生加至4ml蒸馏水中,用1mol/L NaOH调节pH,得到pH从4.4至7.9的5种样品,于32 \pm 0.5 $^{\circ}$ C恒温振荡3d,测定pH,保温过滤,用

pH7.4磷酸盐缓冲液稀释后于328和350nm处测定吸光度,计算萘普生在不同pH条件下的溶解度。

1.4 透皮速率测定:取150~200g δ SD大鼠去腹部皮肤毛,处死后取下该部位皮肤,除去皮下组织,于pH7.4磷酸盐缓冲液中浸泡30min,将皮肤夹于双室扩散池的供室与接受室之间,角质层面向供室。供室中加不同pH的萘普生饱和溶液,接受室中加pH7.4磷酸盐缓冲液作为接受液,夹层以32 \pm 0.5 $^{\circ}$ C水浴保温。定时取样及更换供室中萘普生饱和溶液及接受室中的接受液。同上法测定接受液中药物浓度,根据扩散池扩散面积与接受室容积计算单位面积渗透量。

2 结果与讨论

萘普生pH7.4磷酸盐缓冲液溶液的紫外-可见光扫描图谱显示,萘普生在328nm处有一最大吸收峰,波长大于348nm几无吸收。考虑到皮肤浸出成份在波长300~400nm范围吸收稳定,故采用328和350nm双波长测定接受液中萘普生浓度,以清除皮肤浸出成份干扰。

萘普生是一个弱酸,pKa为4.15^[6]。在酸性条件下,药物的解离受抑制,溶解度较低。随着pH的升高,萘普生的解离度增加,溶解度急剧增大。

以各pH时萘普生单位面积累积透皮量Q对时间t作图(图1),将各曲线的直线部分进行线性回归,可得各pH条件下达稳态时的透皮累积量与时间的线性关系:

$$Q = J_{ss} \times t \quad (1)$$

其中直线斜率 J_{ss} 为稳态透皮速率。将 J_{ss} 除以萘普生在相应pH时的溶解度 c_s ,可求得表观经皮渗透系数P:

$$P = J_{ss}/c_s \quad (2)$$

表1为测得的萘普生在各pH时的溶解度、稳态透皮速率和表观渗透系数。以稳态透皮速率和表观渗透

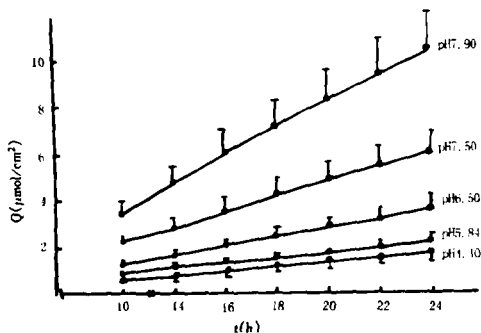


图1 茶普生的累积渗透量与时间的关系

系数分别对 pH 作图(图2),可以看出表观渗透系数随 pH 的升高而降低,而直接反映透皮吸收效果的稳态透皮速率都随 pH 的升高而明显增大。对于弱酸性药物茶普生,虽然提高 pH 使解离度增大,渗透系数减小,但渗透速率增大,因此可以提高介质 pH 增加透皮吸收。

表1 茶普生在不同 pH 条件正气溶解度、稳态透皮速率与表观渗透系数

pH	c_s ($\mu\text{mol/ml}$)	$J_{ss} \times 10^2$ ($\mu\text{mol/ml}$)	$P \times 10^3$ (cm/h)
4.40	0.270	5.666 ± 0.230	209.6 ± 8.5
5.84	3.414	7.673 ± 0.233	22.47 ± 0.67
6.50	27.07	15.57 ± 3.99	5.752 ± 1.48
7.50	167.9	28.33 ± 3.69	1.687 ± 0.22
7.9	468.9	53.88 ± 8.06	1.149 ± 0.17

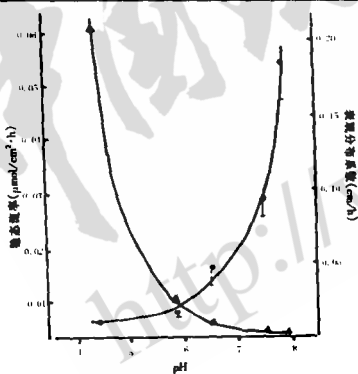


图2 介质 pH 与茶普生稳态透皮速率和表观渗透系数的关系

药物透过皮肤的途径有2条,一条是通过表皮,即皮肤表面的药物分配进入角质层,扩散通过角质层到达活性表皮,再到真皮;另一条途径是通过皮肤附属器官,即药物通过毛囊、皮脂腺和汗腺到达真皮。真皮中的药物通过毛细血管进入体循环。一般认为只有分子型药物可以透过角质层,而离子型药物多从附属器官通过。由于附属器官的总面积在皮肤总表面积中所占比例极小,故与分子型相比离子型药物的渗透系数很

小,因此为增加弱酸或弱碱性药物的透皮吸收,多主张采用调节 pH 以提高分子型药物分数的方法^[3,4]。然而,制剂中的药物往往呈饱和状态,尽管一些离子型药物的经皮渗透系数小,由于离子型药物的溶解度大大高于分子型药物,故仍可获得较高的稳态透皮速率。

按平行扩散模型^[7],弱酸性药物的稳态透皮速度为:

$$J_{SS} = \frac{f_1 D_1 K_1}{h} C_{A^-} + \frac{f_2 D_2 K_2}{h} C_{HA} \quad (3)$$

f_1 和 f_2 分别为皮肤附属器官和角质层的面积分数; C_A^- 、 D_1 、 K_1 与 C_{HA} 、 D_2 、 K_2 分别为离子型药物的溶解度、在皮肤附属器官中的扩散系数和分配系数以及分子型药物的溶解度、在皮肤角质层中的扩散系数和分配系数; h 为皮肤厚度。

根据 pH 解离学说,离子型药物的溶解度为:

$$C_A^- = \frac{K_a}{[H^+]} C_{HA} \quad (4)$$

则弱酸性药物的总溶解度 C_s 为:

$$C_s = \left(\frac{K_a}{[H^+]} + 1 \right) C_{HA} \quad (5)$$

将(4)代入式(3),得:

$$J_{SS} = \frac{f_1 D_1 K_1}{h} \cdot \frac{K_a}{[H^+]} \cdot C_{HA} + \frac{f_2 D_2 K_2}{h} \cdot C_{HA} \quad (6)$$

由式(6)可知弱酸性药物饱和溶液的稳态透皮速率 J_{SS} 与 $K_a/[H^+]$ 成线性关系,截距为分子型药物的透皮速度。当药物在介质中处于饱和状态时,分子型药物的透皮速率与介质中氢离子浓度无关。

将式(6)除以式(5),得:

$$P = \frac{f_1 D_1 K_1}{h} + \frac{f_2 D_2 K_2 - f_1 D_1 K_1}{h} \cdot \frac{1}{K_a/[H^+] + 1} \quad (7)$$

式(7)反映了弱酸性药物的表观渗透系数 P 与 $K_a/[H^+] + 1$ 的倒数成线性关系。以上两式表明药物分子型与离子型各自的渗透系数以及分子型药物的稳态透皮速率均为常数,但由于药物的溶解度和离子型的透皮速度随 pH 的变化而改变,故总的稳态透皮速率和表观渗透系数也随 pH 的变化而改变。

将实验所得数据按式(6)和式(7)进行回归分析,分别得线性方程:

$$J_{SS} = 0.0907 + 8.081 \times 10^{-5} K_a/[H^+], r = 0.9876 \quad (8)$$

$$P = 4.086 \times 10^{-3} + 0.6815 \frac{1}{K_a/[H^+] + 1}, r = 0.9990 \quad (9)$$

式(8)和式(9)定量地反映了茶普生稳态透皮速率和表观渗透系数与供室介质中氢离子浓度的关系,可以用来调节和预测茶普生的透皮吸收。

与茶普生等弱酸性药物相似,对于弱碱性药物同样可导出稳态透皮速率和表观以皮渗透系数与介质中

氢离子浓度的关系。

$$J_{SS} = \frac{f_1 D_1 K_1}{h} \cdot \frac{[H^+]}{K_a} \cdot C_B + \frac{f_2 D_2 K_2}{h} \cdot C_B \quad (10)$$

$$P = \frac{f_1 D_1 K_1}{h} + \frac{f_2 D_2 K_2 - f_1 D_1 K_1}{h} \cdot \frac{1}{[H^+]/K_a + 1} \quad (11)$$

在制备经皮给药制剂时,为了获得恒定的透皮速率,需在制剂中加入过量的药物以维持药物处于饱和状态。对于弱酸性或弱碱性药物,可以利用式(6)和(10),在皮肤对 pH 耐受和保持药物稳定的前提下,调节基质的 pH,使药物具有较大的解离度和溶解度,从而获得较大的透皮吸收效果。

参考文献

1 Chein YW. Transdermal controlled systemic medications. New

York: Marcel Dekker, 1987: 135.

2 Barry BW. Dermatological formulations. New York: Marcel Dekker, 1983: 67.

3 Vaidyanathan R, Chaubal MG, Vasavada RC. Int J Pharm, 1985, 25: 85.

4 Kigasawa K. J Pharm Sic Tech Japan, 1989, 49: 174.

5 Okumura M, Sugibayashi K, Ogawa K. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 1404.

6 Chein YW, Valia KW, Boshi UB. Drug Devel Ind Pharm, 1985, 11: 1195.

7 Chowhan ZT. J Pharm Sci, 1978, 67: 1257.

8 Barry BW. Dermatological formulations. New York: Marcel Dekker, 1983: 62.

收稿日期: 1996-08-22