

药物导电压敏胶的制备及其体外透皮释放试验

陆宪良 苏宗贤(上海 200237 华东理工大学应用化学研究所)

摘要 目的:考察固化在导电压敏胶中的吲哚美辛在低频脉冲电流作用下的释放现象,试图将透皮给药治疗体系与低频脉冲电刺激相结合来提高疗效。方法:利用紫外光固化技术将吲哚美辛直接固化在导电压敏胶中,通过药物体外透皮释放模型测定吲哚美辛的释放。结果:光引发剂对压敏胶固化有重要影响,使用混合光引发剂有利于固化;压敏胶厚度不宜超过2cm;吲哚美辛药量增加,对预聚体配方的固化及保存有影响,吲哚美辛合适用量约为0.50%。结论:制得了固化良好、具有一定粘性和可多次使用的含药导电压敏胶;低频脉冲电流刺激下(正、负极),压敏胶中吲哚美辛的释放加快。

关键词 紫外光固化;导电压敏胶;吲哚美辛,透皮释放

Study on vitro transdermal release of indomethacinum in conductive pressure sensitive adhesive

Lu Xianliang(Lu XL), Su Zongxian(Su ZX)(East China University of Sci. & Tech., Shanghai 200237)

ABSTRACT OBJECTIVE: Explain the release behavior of indomethacinum cured in conductive pressure sensitive adhesive as instimulated with electric current and in static conditions; combine traditional cure by transdermal releasing with that by stimulating with low frequency pluse elective current to raise curing effectiveness. **METHODS:** Cure indomethacinum directly in conductive pressure sensitive adhesive by UV. Determin the release of the drug according to the model of transcutaneous release in vitro. **RESULTS:** Initiator influences the cure of pressure adhesive markedly. The use of mixed initiator is beneficial to the cure of adhesive; the thickness of adhesive should be less than 2cm. The cure and preservation of sample is affected by increasing the content of indomethacinum. The preferred content of indomethacium is 0.50%. **CONCLUSION:** Well cured, sticky and repeatedly utilized drug - containing conductive pressure adhesive was prepared. The release of indomethacium cured in adhesive was improved as stimulating with low frequency pulse electric current(anode, cathode).

KEY WORDS UV curing, conductive pressure sensitive adhesive, indomethacinum, transdermal release

一种既能导电又有压敏性的医用电极已研制成功^[1,2],如随弃式心电图电极(ECG)、低频电脉冲保健治疗仪用电极。其制备方法常采用紫外光固化技术,其工作原理是或者捕捉人体某器官的生物电流信号来诊断疾病,或者传递外界附加给人体穴位的低频脉冲电流至病灶来治疗疾病。

吲哚美辛作为消炎镇痛药,能治疗各种关节炎,具有使血小板聚集,阻止血栓形成,抗过敏和减轻免疫反应等作用^[3,4]。医学界就该药的各种外敷膏型、释放机理及疗效研究十分活跃^[5-7]。

现代医学研究证明,当人体皮肤经络穴位处受到微弱的低频脉冲电流刺激时,该部位的电阻会变小、代

谢水平提高、耗氧功能增强及皮肤温度升高,这些变化均有利于药物渗透和吸收。

本研究欲将透皮给药治疗体系与低频脉冲电刺激相结合,即直接将吲哚美辛固化在压敏胶中做成含药导电压敏胶,考察它在电刺激作用下的释放规律,为临床应用提供理论依据。

1 实验方法

1.1 药物导电压敏胶的制备

将单体(丙烯酸,优级品,北京东方化工厂)、交联剂(三羟甲基丙烷三丙烯酸酯,酯含量99%,SARTOMER INC.)、光引发剂(安息香二甲醚/Irgacure 651和1-羟基酮/Darocur 4265, CIBA - GEIGY Co.)、

电介质、润湿剂以及吡啶美辛(上海中药三厂)等按一定百分比在冷却条件下混合,搅拌,使之成为均匀透明的溶液,储于棕色瓶中于室内阴凉避光处备用。

将上述预聚体溶液定量注入模具中,用 GGZ1000 直管型紫外线高压汞灯(上海亚明灯泡厂)在光强为 $100\text{mj}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ 的紫外光下将其固化成型,辐照气氛为空气。

1.2 体外透皮释放模型

药物体外透皮释放模拟装置如图 1 所示。低频脉冲电流由 ST-1A 电脉冲治疗仪(深圳赛迪电子有限公司)发生,电脉冲幅度为 40.0 ~ 80.0V,脉冲电流为 4.15mA,脉冲周期为 1.16ms 关闭治疗仪为静态释放,开启时为动态(正、负极)释放,释放液为 EtOH/H₂O(V/V = 3:1)。

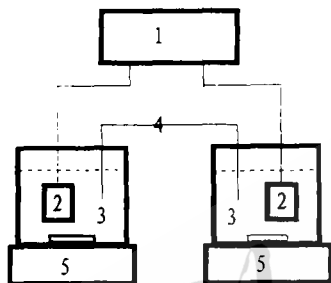


图 1 体外透皮释放模型

1-ST-1A 电脉冲治疗仪;2-药物释放室;3-释放液;4-回路导线;5-恒温搅拌装置

图中药物释放室由三部分构成:吸收膜、试样、密封壳^[8]。吸收膜为硝酸/醋酸混合纤维素酯微孔滤膜(浙江黄岩四青生化材料厂)孔径 $0.22\mu\text{m}$ 。试样中的硅橡胶电极基片上有导线引出,供连接电脉冲治疗仪。

释放室浸泡在 100ml 释放液中,恒温于 37.0°C ,每隔取样 3ml(同时补充等体积稀释液),测定释放液中吡啶美辛的浓度变化。吡啶美辛测定方法见参考文献^[9]。

配制 11 个吡啶美辛标准样品($0.11 \sim 8.00\mu\text{g}/\text{ml}$),用 752 紫外光栅分光光度计测定吸光度,测定波长 $320 \pm 2\text{nm}$ 。将浓度/C ~ 吸光度/A 数据进行线性回归^[10],得回归方程: $A = 0.1914C + 0.0217$,线性回归系数 $r = 0.9997 (n = 11)$ 。利用 $C_i = (A_i - 0.0217)/0.1914$ 、累积释放浓度校正公式 $C = C_i + (V_0/V) \sum_{j=1}^{i-1} C_j$ ^[11]及试样和释放液体积,计算吡啶美辛累积释放百分率。

2 结果与讨论

2.1 光引发剂的影响

配方中其它组成不变,分别选择 Irgacure 651、Darocur 4265 及其混合组份,对实施配方固化完全所需

时间和相同时间下的固化程度进行比较,结果如表 1、2。

表 1 引发剂不同时实施配方固化完全所需时间

固化剂种类	固化时间/s
Irgacure 651	90 + 90*
Darocur 4265	60 + 60*
1651 + D4265	90

注: * 表示实验采用正/反两面固化方式

表 2 相同固化时间下实施配方固化情况比较

固化剂种类	固化时间/s	固化情况
Irgacure 651	45 + 45	表层固化
Darocur 4265	45 + 45	有液体残余
1651 + D4265	90	固化完全

从表 1、2 可以看出, Darocur 4265 引发效果要比 Irgacure 651 理想;引发剂混用效果更佳,只需一次固化就成功。这是由于 Irgacure 651 和 Darocur 4265 有各自不同的紫外吸收波长,较单一引发剂而言,体系紫外吸收变得更有效,促进了压敏胶的固化。

2.2 压敏胶厚度对固化的影响

药物导电压敏胶的厚薄对固化效果有显著影响。因为紫外光固化速度很快,一般总是表层优先固化,已固化部分会使紫外光的穿透能力迅速减弱,所以,厚胶层固化就难以进行。适当延长固化时间对改善固化质量有一定的弥补作用,但也有很大限制,因为高压汞灯除产生紫外光外还有部分红外线,样品受紫外固化的同时也被红外加热,热量的迅速积聚会使某些低沸点组份汽化而产生气泡,影响压敏胶质量,因此固化时间也不能过长(表 3)。

表 3 压敏胶厚度对固化的影响

厚度/mm	固化情况
1.5	固化很完全,粘性小
2.0	固化完全,粘性理想
2.5	固化较完全,粘性不够
2.9	固化不完全,有液体残留

注: * 固化时间为 90 + 90s

2.3 吡啶美辛用量对固化及预聚体储存的影响

吡啶美辛对紫外光有一定的吸收,加上它本身呈浅黄色,对紫外光的穿透有阻碍作用,在实施配方范围内,随其用量增加,对压敏胶的固化影响也越来越严重。另外,吡啶美辛是油溶性的,不溶于水,在预聚体配方中的溶解度不大,过量加入会使预聚体溶液变得混浊不透明,这对固化也有影响。实验还发现随着药

量的增加,预聚体溶液的保存稳定性变差,但降低保存温度会有所缓解。这可能是体系本身处在不稳定状态,当放置时间延长或降低保存温度时相态发生了变化,导致此现象出现(表4)。

表4 吡啶美辛用量对压敏胶固化及预聚体储存的影响

用量(%)	固化情况	保存时间(常温)
0.12	固化完全	30d 以上
0.23	固化完全	15d
0.35	固化好	3d
0.47	固化较好	低温下,15d
0.58	固化变差	低温下,2d
0.93	无法固化	低温下,半天

2.4 释放液的选择

根据药物导电压敏胶的特点,不能单独以水作为释放液,因为压敏胶中含有高分子亲水性基团,它吸水后会溶胀,且溶胀率很大,会撑破透皮吸收膜,导致实验失败。另外,吡啶美辛不溶于水,用水作释放环境,会影响其释放效果。本实验选择乙醇水溶液为释放液,醇/水比为3:1,结果良好。

2.5 吡啶美辛的静态、电刺激(正、负极)释放

将吡啶美辛含量为0.5%的药物导电压敏胶应用于上述建立的体外透皮释放模型,以微孔滤膜作透皮释放吸收膜,释放模式分静态、正、负极释放3种,间隔一定时间测定释放液中吡啶美辛的紫外吸光度,根据线性回归方程、校正式及样品和释放液体积计算吡啶美辛的累积释放百分率,结果见图2。

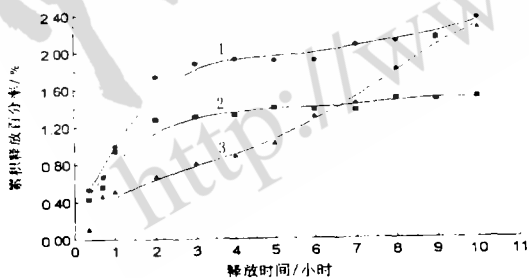


图2 吡啶美辛累积释放浓度的变化(试样厚度2mm,直径2cm)

1-正极释放;2-负极释放;3-静态释放

由图可知,2h内,3种释放速度(曲线的斜率)有明显差异,即正极释放最快,负极释放次之,静态释放相对慢些。2h后正、负极释放速度开始变慢,4h后释放极为缓慢,几乎不再释放。而在整个试验时间内(10h),静态释放基本上是恒速的。

释放起始阶段,样品中吡啶美辛的浓度较高,释放液中却很低,自然浓差促使释放进行得较快。随着释放的继续,释放界面上的吡啶美辛分子不断由胶层深处(试样厚度有2mm)的分子向外渗透扩散而得到补充,以致静态释放的速度比较平缓。并由于压敏胶本身呈网状结构,吡啶美辛分子也较大,两者间有一定的束缚,致使释放液中吡啶美辛的最终浓度不大,释放量较小。电刺激作用下吡啶美辛的初始释放速度较快以及后期变得缓慢可能均与其分子在溶液中的电离状态有关。吡啶美辛环状分子上有一个羟基^[12],能电离出一个氢质子而使其主体带负电,根据电化学原理,带负电的分子容易在正极释放(低频脉冲电流形成的电场与电化学中所述的直流电场有区别),相反,负极刺激会阻碍吡啶美辛的后期释放,导致其累积浓度小于静态释放。

实际上,吡啶美辛的释放受许多因素影响,或调节压敏胶的固化交联程度、或改变微孔滤膜的材质和孔径甚至调整释放液浓度和种类,均会使之发生变化。另外,电脉冲治疗仪的品种很多,性能指标差异较大,肯定会得到不同的释放结果。本文仅对我们实验条件下,药物透皮释放与电刺激治疗相结合的尝试作了简要叙述,临床上是否有实用意义,还需进一步验证。

参考文献

- 1 Norbert J. Mruk. Pressure sensitive adhesive compositions for medical electrodes. U. S. Patent: 4588762, C07C143/24, May13, 1986.
- 2 Michael R. Engel. Electrically conductive, PSA and biomedical electrodes. U. S. Patent: 4848353, A61B5/04, Jul, 18, 1989.
- 3 Cumasinghan ML. 吡啶美辛骨架型控释片的释药. 药学进展, 1990, 14(1): 37.
- 4 谢先运, 高鸿慈, 林宁. 吡啶美辛-β-环糊精包合物软膏内透皮吸收研究. 中国医院药学杂志, 1988, 8(7): 289.
- 5 夏木令子, 高晶英伍. グル軟膏からのイドメタシンの經皮吸収に對するレシチンの促進効果の機構. 薬學雜誌(日), 1987, 107(8): 622.
- 6 高村彰, 新井基晴, 石井文友. ホリビコルアルール凍結-融解ゲルかこ藥物放出. 薬學雜誌(日), 1987, 107(3): 233.
- 7 杜建平, 陈济民. 药物透皮吸收研究的方法. 药学通报, 1988, 23(6): 323.
- 8 阮莉萍, 郑俊民. 两种渗透促进剂对药物透皮吸收的作用. 沈阳药学院学报, 1989, 6(4): 251.
- 9 沈光温, 王绪明, 韩永平. 实用药物分析分离鉴定手册. 人民军医出版社, 1986: 10.

10 齐瑗晶,王建国,任士君.布洛芬软膏促渗剂的选择及体外透皮释放率的测定.中国药学杂志,1992,27(6):346.

11 许景峰,杨永章,赵维娟.羟乙桂胺透皮吸收的渗透量及

血浆浓度的 HPLC 分析.中国药学杂志,1993,28(4):224.

12 中国药典.二部.1990:226.

收稿日期:1998-02-09