

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.02.003

促渗剂对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响*

孔霞¹ 柳青² 张春燕³ 孙珊珊^{3△}

(1 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011; 2 济宁市中医院, 济宁 272000; 3 济宁医学院药学院, 日照 276826)

摘要 目的 探讨促渗剂对奥美沙坦 O/W 微乳透皮吸收的影响, 为奥美沙坦透皮吸收制剂的开发提供依据。**方法** 以水-油酸-PluronicF-68 和 Tween-60-正丁醇作为微乳组成部分, 制备奥美沙坦 O/W 微乳体系, 采用 Franz 扩散池, SD 雄性大鼠离体皮肤作为渗透屏障, 利用紫外分光光度法测定奥美沙坦含量, 比较氮酮、二甲亚砜、丙二醇对奥美沙坦透皮吸收的影响。**结果** 氮酮和二甲基亚砜可明显促进药物的透皮吸收, 而丙二醇使微乳中奥美沙坦渗透速率降低到。**结论** 不同的促渗剂对奥美沙坦的经皮渗透作用影响不同, 3% 氮酮具有最佳促渗效果。

关键词 O/W 微乳; 奥美沙坦酯; 透皮; 促渗剂

中图分类号: R94 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)04-084-04

Influence of enhancers on the Transdermal Adsorption of Olmesartan Microemulsion

KONG Xia, LIN Qing, ZHANG Chun-yan, et al

(Shandong Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272013, China)

Abstract: Objective To provide guidance and basis for the transdermal preparation of Olmesartan, the influences of enhancers on transdermal adsorption of Olmesartan O/W microemulsion were studied. **Methods** The O/W microemulsion contained Olmesartan was prepared by self emulsified using the mixture of PluronicF-68 and tween 60 as surfactant, butanol as cosurfactant, oleic acid as oil phase and distilled water as the water phase. The transdermal effects of azone, dimethylsulphoxide and propylene glycol to Olmesartan were studied in transdermal experiments in vitro. Drug permeation tests were performed in Franz diffusion cell with two-compartment diffusion cell through excised rats skin. Sample were collected from the receiver compartment. Olmesartan concentration in samples was determined by UV spectrometer. **Results** Azone and dimethylsulphoxide could obviously enhance the permeation of Olmesartan across the skin of SD male rats. However, propylene glycol weakened the penetration ability of Olmesartan. **Conclusion** There existed different enhance ability among the above enhancers for Olmesartan across the skin of SD male rats. And 3% Azone had strongest effect on the transdermal permeation of Olmesartan.

Key words: O/W microemulsion; Olmesartan; Transdermal delivery enhancers

近年来药物新剂型的研究和开发是国内外药剂领域的一个重要研究课题, 其中经皮给药系统可避免药物的首过效应, 减少对胃肠道系统的刺激, 降低毒副作用, 具有较好的顺应性, 且使用方便, 已成为药学领域的重要研究内容之一^[1-3]。为增加药物的透皮吸收效率, 人们采用物理的或化学的方法促进药物的经皮吸收, 其中一些新型药物传递系统如微乳、脂质体等载药体系的透皮吸收已成为近年来的研究热点^[4-5]。微乳用作经皮给药系统载体时, 由于粒径小, 具有较强的组织亲和力, 可使活性

物质的经皮扩散速率增加, 吸收明显加快等优点, 因此微乳在经皮转运系统中的研究已成为热点之一^[4-6]。促渗剂可进一步降低皮肤角质层的屏障作用, 提高药物渗透量, 因此在透皮制剂的研究热点之一中也是人们关注的重要内容^[7-9]。

1 材料与仪器

1.1 仪器

RYJ-6A 型药物透皮扩散仪(上海黄海药检仪器有限公司)、岛津 2450 紫外分光光度计(日本岛津)、H-1650 型高速台式离心机(长沙湘仪离心机有限公司); Zetasizer 纳米粒度 zeta 电位分析仪

* [基金项目] 2006 年山东省教育厅课题(编号: J06L59)

△ [通信作者] 孙珊珊, E-mail: sss-815@163.com

(英国 Mariner 公司);79HW-1 型恒温磁力搅拌器(江苏金坛市荣华仪器制造有限公司)。

1.2 药物与试剂

PluronicF-68(Sigma-Adrich 公司),油酸(天津市博迪化工有限公司)、吐温-60(天津市巴斯夫化工有限公司),蒸馏水(自制)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (天津市天河化学试剂厂);正丁醇(莱阳市双双化工有限公司),乙醇(天津市广成化学试剂有限公司);丙二醇(天津市化学试剂三厂);奥美沙坦酯(对照品,中国药品生物制品检定所);二甲基亚砜(分析纯,中国医药上海化学试剂公司);氮酮(分析纯,湖北省恒康医药有限公司)。

1.3 动物

昆明纯种雄性大白鼠,体重 152g,由济宁医学院实验动物中心提供。

2 实验方法

2.1 奥美沙坦 O/W 型微乳的制备

将处方量的泊洛沙姆(1.35g)、吐温-60(1.36g)、正丁醇(2.73g)和水(3.75g)、油酸(0.82g)在恒温磁力搅拌器上充分混匀,形成均匀的互溶体系后,加入奥美沙坦(10.0mg)使之完全溶解,即得透明的微乳液。利用激光粒度仪测得其平均粒径为 90.2nm;放置两周后其平均粒径值为 115.7nm,说明体系较稳定。

2.2 奥美沙坦标准曲线的绘制

配制奥美沙坦标准溶液,在 400~190nm 波长范围内进行光谱扫描,结果奥美沙坦在 204nm 处有最大吸收,确定 216nm 为测定波长,测定不同浓度下奥美沙坦标准溶液的吸光度,得其标准曲线 $A = 0.0233C + 0.0957, R^2 = 0.9998$ 。

2.3 促渗剂对奥美沙坦微乳透皮吸收研究

2.3.1 离体大鼠皮肤的制取 将体重为 152g 的大白鼠腹部用脱毛剂脱毛,生理盐水洗净腹部,饲养 2d 后断颈处死,取无毛的腹部皮肤,去掉皮下脂肪,用生理盐水反复冲洗,置 4℃ 的生理盐水中保存备用。使用前用 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液浸泡 30min,再用磷酸盐缓冲液漂洗至洗液澄清,用滤纸吸干,备用。

2.3.2 空白微乳透皮吸收液的光谱扫描 采用改进的 Franz 扩散池进行透皮实验,扩散池用一个恒温(37℃)循环水套保温,皮肤固定在供给室和接收室之间,皮肤表层面向供给室,有效渗透面积 S 为 2.8cm²,接收液为 pH=6.8 的磷酸盐缓冲溶

液,接收室体积 V 为 6.0ml。

将经过处理后的新鲜大白鼠皮紧扎于体外释放装置样品管口,鼠皮外侧紧贴空白微乳,释放池内为 pH=6.8 的磷酸盐缓冲溶液,同时打开磁力搅拌器,分别于 2、4、6h 吸取接受液 0.3ml,同时补加 0.3ml 磷酸盐缓冲溶液,对接受液进行光谱扫描,空白微乳经皮吸收后,释放液于 216nm 处无吸收,因此实验中空白微乳对药物的测定无干扰。

2.3.3 载药微乳透皮吸收研究 将奥美沙坦微乳缓慢加入到供给室中的皮肤表面,开启电磁搅拌器以 200 r/min 的速度搅拌。于 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0h 取出接收液 2ml(每次取样后均补加等量的 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液)。将取得的样品经 0.45μm 的微孔滤膜过滤,以 pH=6.8 的磷酸盐缓冲溶液作对照,用紫外分光光度法测定奥美沙坦的含量,根据公式 $Q = C_n \times V + \sum(C_i \times V)$,求出药物透皮吸收的累积渗透量 Q。式中 Q:累积渗透量;S:有效扩散面积;V:接收室中接收液体积;C_i:第 1 次至上次取样时接收液中药物浓度;C_n:该次取样时接收液中药物浓度。

2.3.4 促渗剂对奥美沙坦透皮速率的影响 在供给池分别加入不同促渗剂,调节温度至 37℃,转子转速为 300r/min,6h 后倾出两池液体,用蒸馏水反复冲洗干净,再于供给池中加入已配好的奥美沙坦酯微乳液,然后分别在第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10h 时取出接受池中的溶液,将取出的样品用 0.45μm 的微孔滤膜过滤,以 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液作对照,测吸收度。

3 结果与讨论

3.1 奥美沙坦微乳透皮吸收研究

奥美沙坦微乳的透皮吸收曲线与磷酸盐缓冲体系中奥美沙坦的透皮吸收曲线对比结果,见图 1。

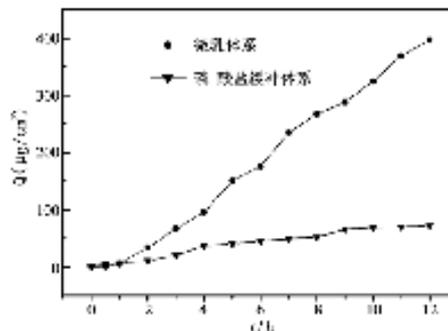


图 1 微乳体系与磷酸盐缓冲体系中奥美沙坦的渗透曲线

以各时间点的累积渗透量 Q 对时间 t 进行回归, 得其直线回归方程: 处方: 微乳体系的 $Q-t$ 曲线及渗透速率和渗透系数如下: $Q=35.8t-8.4$, $r=0.9959$, 由直线斜率得其渗透速率为 $J=(35.8 \pm 0.90) \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 其渗透系数为, $P_s=0.014 \pm 0.0003$ 。由此可以看到奥美沙坦在该微乳体系中有较高的渗透速率, 且其释放基本上是恒速释放, 释放速率符合 Fick 第一定律。

磷酸盐缓冲液中奥美沙坦渗透情况, 以各时间点的累积渗透量 Q 对时间 t 进行回归, 得到直线的回归方程: $Q=6.86t-1.43$, $r=0.9885$, 透皮速率为 $J=(6.86 \pm 0.31) \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 渗透系数 $P_s=0.01 \pm 0.005$ 。

由图 1 可以看到, 微乳体系中奥美沙坦的透皮速率明显高于其磷酸盐缓冲溶液中的透皮速率, 这是由于在微乳体系中表面活性剂的存在增加了角质层的通透性, 减低了药物经皮渗透的阻力, 同时微乳体系中的油酸可破坏角质层类脂膜结构及在角质层细胞间形成腔隙易于渗入角质层结构, 因此油酸的存在也具有促进奥美沙坦透皮扩散的能力, 故使其在微乳中的透皮速率显著增加。此外由于磷酸盐缓冲溶液中奥美沙坦的溶解度较低, 因此扩散液与接收液间的浓度梯度相对于微乳体系来说较小, 因此也使得磷酸盐缓冲溶液中奥美沙坦的透皮速率低于微乳体系中的透皮速率。

3.2 促渗剂对奥美沙坦透皮速率的影响

为进一步提高药物的渗透量, 本部分考察了常用促渗剂对奥美沙坦微乳的透皮速率的影响。考察了丙二醇、月桂氮酮、二甲亚砜等促渗剂对微乳中奥美沙坦透皮速率的影响。测定奥美沙坦酯的透皮情况, 比较不同促渗剂的促渗效果, 计算累积渗透量 Q , 以时间为横坐标, 累积释放 t 为纵坐标, 得奥美沙坦酯的累积渗透曲线。

3.2.1 月桂氮酮对微乳透皮吸收的影响 分别考察 1% 氮酮、3% 氮酮、5% 氮酮对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响, 结果见图 2、表 1。

以各时间点的累积渗透量 Q 对时间 t 进行回归, 得不同浓度氮酮条件下的其直线回归方程分别可得数据见表 1。

又图 2 及表 1 结果可见, 氮酮体系对奥美沙坦微乳透皮吸收具有明显的促渗透效果, 其中 3% 的氮酮对奥美沙坦的经皮渗透作用促渗效果最佳。

3.2.2 二甲亚砜对微乳透皮吸收的影响 考察 10% 二甲基亚砜和 15% 二甲基亚砜为促渗剂时对

奥美沙坦渗透能力的影响及其与 3% 氮酮体系的对比结果, 见图 3 和表 2。

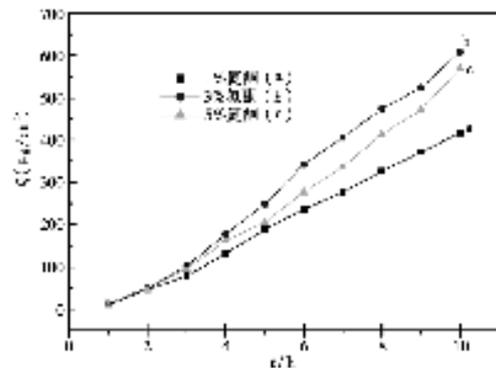


图 2 不同浓度氮酮为促渗剂时微乳透皮累积渗透曲线

表 1 不同浓度氮酮为促渗剂时奥美沙坦微乳体系透皮吸收结果

结果	体系		
	1% 氮酮	3% 氮酮	5% 氮酮
回归方程	$Q=95.6t-12.5$	$Q=71.9t-55$	$Q=67.9t-75$
回归系数 R	0.9988	0.9973	0.9949
渗透速率 $J/(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h})$	59.6 ± 1.71	71.9 ± 3.4	67.9 ± 3.8
渗透系数 P	0.021 ± 0.001	0.025 ± 0.0012	0.024 ± 0.0013

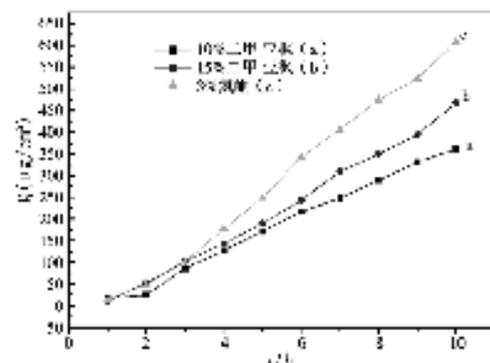


图 3 不同浓度二甲基亚砜对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响

表 2 不同二甲亚砜为促渗剂时奥美沙坦微乳体系透皮吸收结果

结果	体系		
	10% 二甲亚砜	15% 二甲亚砜	3% 氮酮
回归方程	$Q=42.2t-12.5$	$Q=46.4t-42$	$Q=67.9t-75$
回归系数 R	0.9973	0.9973	0.9949
渗透速率 $J/(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h})$	42.2 ± 1.3	46.4 ± 5.1	67.9 ± 3.8
渗透系数 P	0.015 ± 0.0005	0.016 ± 0.0002	0.024 ± 0.0013

由图 3 及表 2 可见, 15% 二甲亚砜促渗效果优于 10% 的二甲基亚砜体系, 但其促渗效果较 3% 的氮酮体系弱得多。

3.2.3 丙二醇对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响

5%的丙二醇对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响结果见图 4。

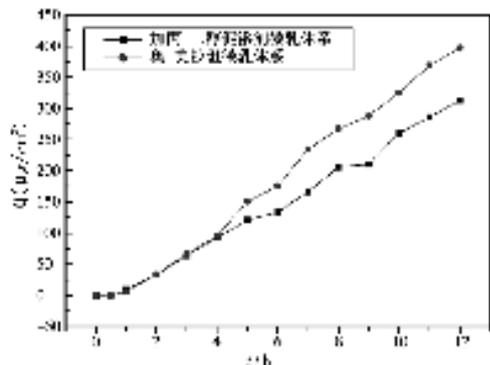


图 4 丙二醇对奥美沙坦微乳透皮吸收的影响

由图 4 可以得到加入丙二醇后得到微乳 Q-t 关系式为, $Q = 25.86t - 9.58$, $r = 0.9916$, $J = (25.86 \pm 1.30) \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, $P_s = 0.010 \pm 0.001$; 由此可以看到丙二醇的加入不但没有使其渗透速率增加, 反而使渗透速率降低到, 这是由于丙二醇的加入, 使微乳的结构发生了改变, 从而影响了药物的渗透速度。

不同的促渗剂及同一促渗剂浓度的差异对药物的经皮渗透作用不同, 大白鼠皮经 3% 氮酮处理后, 能够显著提高药物的 J_s , 亦可缩短药物的 T_{lag} , 因此采用 3% 氮酮作为奥美沙坦微乳经皮吸收渗透剂, 能最大程度提高奥美沙坦的渗透速率, 缩短滞留时间。二甲亚砜易于渗入角质层结构对奥美沙坦微乳也具有明显的促渗作用, 但其对奥美沙坦的促渗作用明显低于氮酮的促渗作用, 二丙醇不仅不能促进奥美沙坦的透皮速率反而使其透皮速率下降。

4 结论

1) 奥美沙坦在 O/W 型微乳体系中有较高的渗透速率, 且其释放基本上是恒速释放, 释放速率

符合 Fick 第一定律。

2) 促渗剂氮酮及二甲亚砜可明显增加奥美沙坦微乳的透皮速率及累计渗透量, 而且在本研究体系中氮酮的促渗能力明显优于二甲亚砜。促渗剂丙二醇使奥美沙坦微乳的渗透速率降低。

3) 奥美沙坦微乳制剂有望开发成为新的奥美沙坦外用制剂。

参考文献:

[1] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 377-378.
 [2] Guang Yan, Naresh Arely, Nashid Farhan, et al. Enhancing DNA delivery into the skin with a motorized microneedle device[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 52 (14): 215-222.
 [3] 陶然. 盐酸丁丙诺啡的透皮贴片制剂: 中国, CN101019867A [P]. 2007-08-22.
 [4] Zhang J, Michniak-Kohn B. Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: Ketoprofen, lidocaine, and caffeine[J]. Int J Pharmaceut, 2011, 421(1): 34-44.
 [5] Hathout RM, Woodman TJ, Mansour S, et al. Microemulsion formulations for the transdermal delivery of testosterone[J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 40(3): 188-196.
 [6] Gannu R, Palem CR, Yamsani VV, et al. Enhanced bioavailability of lacidipine via microemulsion based transdermal gels: Formulation optimization, ex vivo and in vivo characterization[J]. Int J Pharmaceut, 2010, 388(1-2): 231-241.
 [7] Lee PJ, Ahmad N, Langer R, et al. Evaluation of chemical enhancers in the transdermal delivery of lidocaine [J]. Int J Pharmaceut, 2006, 308(1-2): 33-39.
 [8] He W, Guo XX, Xiao LH, et al. Study on the mechanisms of chitosan and its derivatives used as transdermal penetration enhancers[J]. Int J Pharmaceut, 2009, 382(1-2): 234-243.
 [9] Heuschkel S, Wohlrab J, Neubert RHH. Dermal and transdermal targeting of dihydroavenanthramide D using enhancer molecules and novel microemulsions[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(3): 552-560.

(收稿日期 2014-02-15)

(上接第 80 页)

[11] Cope S, Frewer LJ, Houghton J, et al. Consumer perceptions of best practice in food risk communication and management: Implications for risk analysis policy[J]. Food Policy. 35: 349-357.
 [12] Rutsaert P, Pieniak Z, Regan A, et al. Social media as a useful tool in food risk and benefit communication? A strategic orientation approach[J]. Food Policy, 2014, 46: 84-93.

[13] Rutsaert P, Regan A, Pieniak Z, et al. The use of social media in food risk and benefit communication[J]. Trends in Food Science & Technology, 2013, 20: 84-91.
 [14] Mascarello G, Crovato S, Pinto A, et al. Communicating chemical risk in food to adolescents—A comparison of web and print media[J]. Food Control, 2014, 35(1): 407-412.

(收稿日期 2014-02-15)