

## 双戊烯对酮康唑透皮吸收促进作用

尚北城<sup>1</sup>, 徐贵丽<sup>1</sup>, 唐冰<sup>1</sup>, 方丽莎<sup>1</sup>, 刘江<sup>1</sup>, 段慧琼<sup>2</sup>, 赵兴敏<sup>3</sup>(1.成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2.昆明福林堂药业公司; 3.贵阳医学院 药学97级实习生)

**摘要** 目的: 研究双戊烯的透皮促进作用。方法: 采用自制透皮扩散装置。以离体小白鼠背部皮肤为透皮屏障, 紫外分光光度法测定含不同浓度双戊烯和氮酮对酮康唑的促透效果。结果: 不同浓度促进剂对酮康唑的促透效果顺序为 3% 双戊烯 > 2% 双戊烯 > 3% 氮酮 > 1% 双戊烯。结论: 实验证明, 3% 双戊烯对酮康唑具有较好的促透作用, 与其它浓度的双戊烯和不同浓度的氮酮相比具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ) 或极显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

**关键词** 双戊烯; 氮酮; 透皮吸收; 透皮促进剂; 酮康唑

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)02-0084-03

## The enhancement effect of dipentene in the transdermal absorption of ketoconazole

SHANG Bei-cheng, XU Gui-li, TANG Bing, FANG Li-sha, LIU Jiang, DUAN Hui-qiong, ZHAO Xing-min (Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the enhancing effect of dipentene in the transdermal absorption of ketoconazole. **METHODS:** The diffusion of ketoconazole across excised mouse skin was determined in vitro using the side-by-side diffusion cells, to compare the enhancement effect of dipentene with azone at difference concentrations in the transdermal absorption of ketoconazole. **RESULTS:** The sequence of enhancements at difference concentrations of dipentene are as follows: 3% dipentene > 2% dipentene > 3% azone > 1% dipentene. **CONCLUSION:** It was showed that various concentrations of transdermal enhancers could promote absorption of ketoconazole in different degrees and 3% dipentene was the most effective.

**KEY WORDS** dipentene; azone; percutaneous absorption; transdermal enhancer; ketoconazole

萜烯类化合物双戊烯(dipentene, DP), 存在于多种植物挥发油中。已经证实, DP对替硝唑有较好的透皮促进作用<sup>[1]</sup>。为此, 本实验采用自制透皮扩散装置<sup>[2]</sup>, 以离体小白鼠背部皮肤为透皮屏障, 用  $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的稀盐酸作接收液, 含促透剂的酮康唑(ketoconazole, KET)乙醇盐酸溶液作为释放液(1号不含促透剂、乙醇)进行研究, 以不含KET只含相同浓度促进剂的乙醇盐酸溶液透皮接收液作为空白对照(1号, 以  $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液透皮接收液作空白对照), 比较DP和氮酮(azone, AZ)的促透作用, 进一步证明DP的透皮促进作用, 为透皮促进剂的选择提供参考资料。

### 1 实验部分

#### 1.1 仪器与材料

透皮扩散装置(自制); UV-2201紫外分光光度计(日本岛津); HH.S电热恒温水浴锅(江苏省医疗器械厂); 小白鼠[体重(25±2)g, 雄性, 昆明总医院动物实验室]; AZ(山东梁山化工实业有限公司); DP(同济微量元素研究所); 酮康唑(南京第二制药厂, 批号20000601)。

#### 1.2 测定波长的确定<sup>[3]</sup>

取干燥至恒重的酮康唑约25.00mg, 置于100ml的容量瓶中, 加  $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸至约2/3时振荡让其溶解, 再加盐酸至刻度。对溶剂和酮康唑溶液进行扫描, 发现在221.5nm处①吸收甚少, 接近于零; ②有吸收峰, 吸收值较大; ③的吸收值在①和②之间, 靠近②。因此, 221.5nm处为测定波长的最佳选择。见图1。

### 1.3 标准曲线的制备

精密称取干燥至恒重的KET约25.00mg,加0.01mol·L<sup>-1</sup>盐酸定容于100ml的容量瓶中。分别取0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6ml定容于10ml的容量瓶中,于221.5nm波长处分别测定吸收值,UV-2201自动模拟出标准回归方程:  $A = 52.2283 \times C + 0.0162, r = 0.9997$ 。

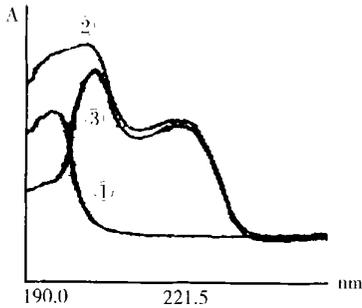


图1 酮康唑溶液及溶剂的紫外吸收图谱

- ①②③分别 1- 盐酸(空气为空白对照);
- 2- 盐酸酮康唑溶液(空气为空白对照);
- 3- 盐酸酮康唑溶液(盐酸空白)

### 1.4 离体鼠皮的制备

取体重(25±2)g的小白鼠,背部皮肤用脱毛剂脱毛,水洗净皮肤表面,饲养15min,选取皮肤表面目测无破损的白鼠处死取皮,去除皮下脂肪、组织,用蒸馏水反复洗净,再用生理盐水漂洗后,置生理盐水中冷藏备用。

### 1.5 不同浓度DP和AZ的KET溶液的制备

表1 不同时间单位面积KET溶液的累积透皮吸收量(mg/cm<sup>2</sup>)( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

		2h	4h	6h	8h	10h	12h
1号		0.002±0.001	0.035±0.003	0.115±0.002	0.210±0.004	0.606±0.002	0.724±0.002
2号	DP	0.024±0.000	0.105±0.002	0.310±0.004	0.460±0.004	0.398±0.004	0.447±0.004
	AZ	0.352±0.005	0.562±0.003	0.692±0.005	0.728±0.003	0.815±0.003	0.750±0.007
3号	DP	0.450±0.009	0.409±0.004	0.467±0.002	0.510±0.002	0.553±0.002	0.615±0.002
	AZ	0.439±0.002	0.577±0.005	0.630±0.003	0.771±0.005	0.738±0.005	0.755±0.003
4号	DP	0.014±0.004	0.218±0.002	0.775±0.013	1.139±0.002	1.202±0.008	1.389±0.007
	AZ	0.329±0.003	0.501±0.003	0.566±0.000	0.739±0.003	0.942±0.004	1.199±0.005
5号	DP	0.412±0.005	1.203±0.004	1.694±0.000	2.040±0.003	2.414±0.000	2.712±0.003
	AZ	0.032±0.000	0.269±0.006	0.436±0.005	0.495±0.006	0.619±0.003	0.709±0.002
6号	DP	0.245±0.005	1.711±0.003	2.053±0.005	2.085±0.005	3.193±0.000	3.652±0.005
	AZ	0.333±0.002	0.827±0.008	1.041±0.005	1.421±0.003	1.789±0.003	1.905±0.004
7号	DP	0.519±0.000	0.616±0.003	0.692±0.007	0.700±0.003	0.819±0.000	0.791±0.003
	AZ	0.069±0.005	0.135±0.000	0.225±0.007	0.331±0.003	0.351±0.007	0.381±0.003
8号	DP	0.463±0.000	0.596±0.003	0.667±0.003	0.763±0.003	0.813±0.003	0.925±0.003
	AZ	0.857±0.003	1.249±0.005	1.339±0.005	1.332±0.003	1.397±0.004	1.490±0.001

### 2.2 累计透皮吸收率

根据不同时间KET溶液的累积透皮吸收量(N<sub>t</sub>),按公式:  $Q = N_t / S \cdot 100\%$  计算KET的累积透

将10gKET加0.01mol·L<sup>-1</sup>盐酸定容于1000ml的容量瓶中。除0%组只含KET溶液作为释放液,用盐酸透皮后的接收液作为空白的之外;其它各组分别配成含DP和AZ 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0%作为释放液,以相应浓度的不含KET的透过液为空白对照。

### 1.6 实验方法

将鼠皮固定于自制透皮双通管(直径1.7cm,面积2.27cm<sup>2</sup>)下部,角质层向上面对释放液(1.0ml),接收池中以0.01mol·L<sup>-1</sup>盐酸为接收液(55.0ml),并保持释放液和接收液的液面持平。将透皮装置置于恒温水浴上,保持温度(37.0±0.5)°C,后分别于2, 4, 6, 8, 10, 12h取样1.0ml,同时补充等体积盐酸。1.0ml样品于10.0ml容量瓶中用盐酸稀释至刻度,于221.5nm波长处测定吸收度(空白对照按相同方法处理),根据回归方程,计算透过量。

## 2 结果

### 2.1 累计透皮吸收量

将每次测得的吸收度值代入标准曲线方程计算浓度,根据公式:  $N = C_t \cdot V \cdot 10 + V_0 \cdot \sum C_{t-1}$  计算累积透皮吸收量(N),从而得出不同时间单位面积KET溶液的累积透皮吸收量(C<sub>t</sub>: t时刻的浓度计算值; V: 接收液总体积; V<sub>0</sub>: 每次取样体积)。结果见表1。

皮百分率(%) (N<sub>t</sub>: t时刻累积透皮量,包括每次取药损失药量; S-释放池中初始药物量)结果见表2。

表2 不同时间各种KET溶液的累积透皮百分率(%) ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

		2h	4h	6h	8h	10h	12h
1号		0.045±0.055	0.795±0.055	2.607±0.055	4.766±0.096	13.764±0.055	16.433±0.055
2号	DP	0.545±0.000	2.571±0.061	7.847±0.106	11.630±0.075	10.050±0.111	11.307±0.106
	AZ	8.887±0.116	14.212±0.067	17.495±0.120	18.415±0.071	20.614±0.067	18.968±0.178
3号	DP	11.425±0.093	10.368±0.106	11.856±0.061	12.939±0.061	14.039±0.061	15.587±0.061
	AZ	10.803±0.067	14.644±0.143	15.970±0.071	19.546±0.120	18.708±0.135	19.145±0.067
4号	DP	0.034±0.108	5.5654±0.059	19.767±0.445	29.051±0.061	30.648±0.216	35.032±0.166
	AZ	8.380±0.068	14.034±0.068	14.441±0.000	18.837±0.068	24.018±0.107	30.591±0.136
5号	DP	10.625±0.119	31.043±0.070	43.692±0.000	52.610±0.069	62.276±0.000	69.945±0.069
	AZ	0.081±0.000	6.940±0.190	11.247±0.139	12.761±0.141	15.198±0.072	18.129±0.076
6号	DP	6.391±0.139	44.635±0.057	53.555±0.145	54.392±0.139	83.308±0.000	95.297±0.142
	AZ	8.693±0.079	21.583±0.222	27.150±0.142	37.078±0.069	46.690±0.081	49.700±0.071
7号	DP	13.692±0.000	16.263±0.074	18.268±0.186	18.469±0.070	21.609±0.000	20.874±0.301
	AZ	11.812±0.141	31.559±0.000	51.950±0.187	81.748±0.074	91.251±0.186	101.050±0.070
8号	DP	12.371±0.000	15.914±0.082	17.832±0.071	20.373±0.071	21.725±0.071	24.699±0.000
	AZ	22.893±0.071	33.345±0.123	35.768±0.146	35.566±0.071	37.302±0.120	39.789±0.034

### 2.3 统计分析(t检验)

2.3.1 实验证实,除0.2、0.5% DP组外,其余各个浓度的DP和AZ对酮康唑的透皮吸收均有一定的促进作用。

2.3.2 DP浓度组中:0.2、0.5%组与无促进剂的对照组比较无显著性差异,1.0~5.0%组与无促进剂的对照组比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。3.0%组的促透效果最好,与2.0%组相比有显著性差异( $P < 0.05$ ),与其他组有极显著性差异( $P < 0.01$ )。

2.3.3 AZ浓度组中:与无促进剂的对照比较,1.0,2.0,3.0,5.0%组有显著性差异( $P < 0.05$ )。其中3.0%的促透效果最好。

2.3.4 DP和AZ组间比较:3.0% DP和3.0% AZ比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),2.0% DP和3.0% AZ比较无显著性差异。样本总体比较:无显著性差异。

### 3 讨论

实验结果表明,对KET溶液透皮促进效果最好的是3%和2% DP,它们之间促透的顺序为3% DP > 2% DP > 3% AZ > 1% DP。因DP具有挥发性,

所以实验采用自制透皮装置以保证整个系统的密闭性。用稀盐酸作溶剂是由KET的溶解性所决定的,它在水中几乎不溶,在乙醇中微溶,在甲醇中溶解,在氯仿中易溶,但甲醇、氯仿皆有剧毒;KET显碱性,因此在酸液中溶解性好;选用稀盐酸的浓度为 $0.01 \text{ mol/L}$ ,在此浓度下,对离体鼠皮几无腐蚀作用,经24h浸泡,鼠皮病理切片无异常。因DP与AZ不溶于水,根据所用促进剂浓度不同,加入20%~40%的75%乙醇以使促进剂溶解均匀,乙醇因素的影响可通过空白对照消除。

本实验证实了DP的促透作用,无论是其低浓度还是高浓度,都相当于甚至优于AZ的促透效果。

#### 参考文献:

- 1 尚北城,方丽莎,贺建国,等. 双戊烯对替硝唑透皮吸收的促进作用[J] 药学实践杂志,2001,19(2):89.
- 2 宋玉华,杜光焰. 不同浓度的氮酮对滴宁滴鼻剂透皮吸收的影响[J] 解放军药学学报,1999,(5):53.
- 3 贺建国,张青,庞云丽,等. 差示双波长法测定复方酮康唑乳膏中酮康唑的含量[J] 解放军药学学报,2000,16(1):46.

收稿日期:2001-05-14

## 盐酸环丙沙星片的工艺研究

王健祥,陈裕清(泰州职业技术学院,泰州 225300)

**摘要** 目的:为筛选盐酸环丙沙星片最佳处方和制备工艺。方法:用正交试验法,考察羧甲基淀粉钠的用量和制片压力对盐酸环丙沙星片的质量影响。结果:制备的盐酸环丙沙星片各项指标符合规定。结论:本品的体外溶出度大为提高。

**关键词** 盐酸环丙沙星片;正交试验;溶出度;工艺研究

中图分类号:R94414

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2002)02-0086-03

## Technological study of ciprofloxacin hydrochloride tablets

WANG Jian-xiang, CHEN Yu-qing (Taizhou Polytechnical Institute, Taizhou 225300, China)