

交界处固有膜中的炎细胞浸润显著减少。固有膜水肿较明显改善,血管扩张较模型组改善。窦部和体部的黏膜厚度和肌层厚度与模型组比较有增厚趋

势;肌层平滑肌萎缩明显改善。浆膜未见异常。

大鼠治疗前后胃黏膜各部位炎症程度比较见表 2。

表 2 大鼠治疗前后胃黏膜各部位炎症程度比较

组别	动物数	窦部	窦体交界	体部	前胃与胃腺交界
正常组	20	1.08 ± 0.15	1.06 ± 0.27	1.17 ± 0.14	1.00 ± 0.00
模型组 <sup>1)</sup>	15	1.89 ± 0.32	1.69 ± 0.66	1.54 ± 0.44	1.89 ± 0.73
胃炎 1 号小剂量组 <sup>2)</sup>	16	1.65 ± 0.30	1.47 ± 0.41	1.55 ± 0.24	1.36 ± 0.47
胃炎 1 号高剂量组 <sup>2)</sup>	17	1.40 ± 0.25	1.45 ± 0.21	1.37 ± 0.40	1.20 ± 0.31

<sup>1)</sup>与正常组比较  $P < 0.01$ ; <sup>2)</sup>与模型组比较:  $P < 0.01$

#### 4 讨论

慢性萎缩性胃炎以病程长、病情复杂、反复发作特点。主要病理改变是胃黏膜变薄、腺体萎缩、胃黏膜失去了正常色泽变为灰白色,有略隆起的小红点或红斑,可因腺体萎缩、后腺窝增生或肠化生而致黏膜颗粒状隆起,皱褶粗大或形成息肉,如果伴有重度不典型增生或 3 型肠上皮化生也称为胃黏膜癌前病变。根据症状,一般归属中医“胃痞”范畴,病机多为脾胃虚弱,外邪侵袭,而至中虚胃萎,病程迁延则致气虚血淤<sup>[4]</sup>。

现代医学研究表明:慢性萎缩性胃炎存在着显著的高黏状态,从而影响了微循环灌注,加重了萎缩病变,通过活血化瘀法可改善血液流变状态,增加局部血供,有利于胃黏膜的转复,血液流变异常还与萎缩轻重程度呈正相关<sup>[5]</sup>。胃炎 1 号颗粒由黄芪、白术、当归等 13 味中药组成,方中黄芪、白术,健脾益气,扶正祛邪,当归、莪术活血化瘀,增加胃黏膜血液供应,改善胃黏膜微循环,降低血液黏度,改善血流状态<sup>[5]</sup>。白芍、甘草酸甘化阴,补脾益气,缓急止痛,全方合而成为温中健脾,活血化瘀,清热解毒之剂<sup>[6]</sup>。

我们的研究证明,该药能明显改善慢性萎缩性胃炎上皮细胞形态的异常及腺体的萎缩,使血管扩张得到恢复,胃黏膜炎症明显减少,使变薄的胃黏膜显著增厚至正常。其他有关人员的研究表明<sup>[7]</sup>:该方具有改善胃黏膜的血流供应;促进胃黏膜的再生和修复;并有一定的抑菌作用。提示该药为治疗慢性萎缩性胃炎的理想药物。

#### 参考文献:

- [1] 严茂祥,陈芝芸. 大鼠胃癌前病变模型的建立[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):3.
- [2] 单兆伟. 胃舒胶囊防治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究[J]. 华人消化杂志,1998,6(10):897.
- [3] 陈芝云. 中药胃尔康对大鼠实验性胃黏膜异型增生的防治研究[J]. 浙江中医学院学报,1998,22(2):5.
- [4] 黄雅慧,王清辉,陈晓岩,等. 萎平舒治疗慢性萎缩性胃炎实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2002,10(1):18.
- [5] 戴晓玲,张庚良,海滨,等. 从血液流变学探讨萎缩性胃炎的血瘀改变[J]. 辽宁中医杂志,1994,21(1):10.
- [6] 杨春波. 慢性胃炎虚证的临床研究[J]. 中西医结合杂志,1990,10(8):458.
- [7] 吴开宇,杨春波. 中药“胃炎 1 号”对 HP 作用的研究[C]. 福建省消化系疾病学术会议论文摘要汇编,1990,30.

收稿日期:2005-03-04

### 传递体作为酮康唑经皮渗透载体的体外研究

刘倩<sup>1</sup>,高玮<sup>2</sup>,尚北城<sup>3</sup>(1. 中国人民解放军总医院药材处,北京 100853;2. 北京市药品检验所,北京 100035;3. 中国人民解放军昆明总医院药剂科,云南昆明 650032)

**摘要 目的:**制备酮康唑传递体,测定其含量;研究酮康唑传递体的经皮渗透促进作用。**方法:**用旋转蒸发法制备酮康唑传递体,反相 HPLC 法测定酮康唑的含量。采用改进的 franz 扩散池体外经皮渗透实验。以免皮背部皮肤为透皮屏障,紫外分光光度法测定普通纳米脂质体、含有表面活性剂胆酸钠酮康唑传递体(KCZ TF)、含 3% 的双戊烯(3% DP)和 3% 的氮酮(3% AZ)对酮康唑的促透效果。**结果:**制得酮康唑传递

体。各种促进剂对酮康唑的促透效果顺序为:传递体 >

作者简介:刘倩(1975-),女,学士,药师,E-mail:gwbdc@sina.com.

3% 双戊烯 > 3% 氮酮 > 普通纳米脂质体。**结论:**实验证

明,传递体对酮康唑具有良好的促透作用,与其它促透剂相比具有显著差异( $P < 0.05$ )或极显著的差异( $P < 0.01$ )。

**关键词** 酮康唑;传递体;含量测定;透皮吸收;透皮促进剂

**中图分类号**: R94

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1006-0111(2005)04-0207-05

## Preparation and enhancement effect of ketoconazole transfersomes on transdermal absorption

LIU Qian, GAO Wei, SHANG Bei-cheng (1. Pharmacy Department of General Hospital of PLA, Beijing 100853 China; 2. Beijing Municipal Institute for Drug Control, Beijing 100035, China; 3. Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming 650032, China)

**ABSTRACT Objective**: To prepare and determinate the ketoconazole(KCZ)transfersomes(TF),and to study the enhancing effect on the transdermal absorption of ketoconazole transfersomes. **Methods**: The rotary evaporation method was used for preparation of KCZ TF. The HPLC was employed in its determination. The excised rabbit skin was used as the percutaneous barrier, and the modified franz-diffusion cells were used in the test. The enhancement effect of common nano-liposome, transfersomes, 3% dipentene and 3% azone were compared in the transdermal absorption of ketoconazole. **Results**: The KCZ TF were prepared. The sequence of enhancement at difference transdermal enhancer are follows: transfersomes > 3% dipentene > 3% azone > common nana-liposome. **Conclusion**: It was showed that various transder enhancers could promote absorption of ketoconazole in different degrees and transfersomes was the most effective.

**KEY WORDS** ketoconazole; transfersomes; determination; percutaneous absorption; transdermal enhancer

传递体(transfersomes, TF)又称柔性纳米脂质体,系一种新型的经皮给药载体,它是通过将某些表面活性剂加入到制备脂质体的类脂材料中制备而成的具有高度变形性且能高效地穿透比其自身小数倍的皮肤孔道从而达到透皮给药的目的类脂聚集体。将药物制成传递体透皮制剂,具有可制备药品种类多、透过率高、使用方便、起效快等优点<sup>[1]</sup>。目前国内外 TF 的研究主要集中于干扰素、胰岛素等大分子药物的研究,而低分子药物研究则少见。本研究探讨了制备 KCZ TF 的可行性,并初步确定了其含量测定方法及体外透皮吸收效果,为 KCZ TF 的进一步研究打下基础。

### 1 仪器与试剂

**1.1 试剂** 酮康唑(南京制药二厂,批号 20000603),酮康唑对照品(中国药品生物制品检定所,批号 0294-9801),注射用大豆磷脂(上海浦江磷脂有限公司,批号 20010227),胆酸钠(中国医药(集团)上海化学试剂公司,批号 20001227),胆固醇(中国医药(集团)上海化学试剂公司,批号 20010108),Sephadex G-50(上海脑海生物科技),甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

**1.2 仪器** H-800 型透射电镜(日本 Hitachi 公司),高效液相色谱仪(WATERS2695-2696,美国),旋转蒸发器(RE-52A,上海亚荣生化仪器厂),AS2060B 超声波粉碎机(美国 Auto Science),

TG328B 分析天平(中国湖南湘仪厂),pHs-3C 酸度计(上海精密科学仪器有限公司雷磁仪器厂),改良的 Franz 扩散池(自制),UV-2201 紫外可见分光光度计(日本岛津),电子恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司)。

**1.3 动物** 家兔,体重 1.5~2.0kg(昆明生物制药厂实验动物中心,合格证号:滇动字第 2002066 号)。

### 2 方法和结果

**2.1 传递体的制备**<sup>[2]</sup> 油相:称取一定的量注射用大豆磷脂和胆固醇(约占处方量的 15%,w/w)、维生素 E(占处方量 5%)溶于适量氯仿-甲醇混合溶剂中(氯仿:甲醇体积比 1:2),置于圆底烧瓶中,于 37℃ 水浴中减压旋转蒸发除去氯仿,使磷脂等成膜材料在烧瓶壁形成均匀类脂薄膜;水相:取磷酸盐缓冲溶液(pH 5.8)适量,加入 KCZ(约 0.2g)和胆酸钠(处方量 2.0%)搅拌溶解;将水相缓缓加入油相中,于水浴中旋转蒸发,直到形成透明的均匀乳白色溶液;再取 0.9% NaCl 水合介质旋转洗膜 1h 左右,直到形成澄清而透明的乳白色溶液;将所得混悬液在冰浴条件下经超声波粉碎机处理 3 次,每次 2min,间隔 30s;再经 0.15μm 微孔滤膜加压(0.5mPa)滤过,即可制得 KCZ TF。KCZ 普通脂质体的制备方法同上,只是水相中不含胆酸钠。

#### 2.2 质量控制

**2.2.1 KCZ TF 的形态观察** 取样品适量,稀释,用

1% 磷钨酸负染色,在透射电镜下(15 万倍)观察, KCZ TF 和 KCZ 普通脂质体均呈圆形或椭圆形。粒度范围在 50 ~ 250nm 之间,转换视野观察 600 个不同微粒,50 ~ 100nm 占 24.67%,100 ~ 150nm 占 43.52%,150 ~ 200nm 占 23.55%,200 ~ 250nm 占 8.26%,按公式  $D_v = (\sum f d_i^3)^{1/3}$  (式中  $f$  = 频数,  $d_i$  = 体积径,取每组段中值)计算得到制备的 KCZ TF 平均粒径  $D_v = 146.70\text{nm}$ ; KCZ 普通脂质体粒径  $\leq 150\text{nm}$ ,平均粒径  $D_v = 133.24\text{nm}$ 。

**2.2.2 含量测定** 采用反相 HPLC 法测定含量。

**2.2.2.1 色谱条件** 固定相: Spherisorb  $C_{18}$  (10 $\mu\text{m}$ ) 柱; 流动相: 甲醇 - 水 (80 : 20 内含 0.05% 三乙胺), 流速 1.0mL/min; 检测波长 244nm; 柱温: 室温; 进样体积为 20 $\mu\text{L}$ 。

**2.2.2.2 标准曲线的绘制** 精密称取一定量的酮康唑对照品,用流动相配制成浓度分别为 15、30、45、60、75、90 $\mu\text{g/mL}$  的对照品溶液,各进样 20 $\mu\text{L}$ ,按上述色谱条件测定峰面积,以酮康唑溶液浓度 ( $C$ ) 对峰面积 ( $A$ ) 作图,得回归方程:  $C = 6.3596 \times 10^{-5} A + 1.3324$ ,  $r = 0.9999$ 。表明酮康唑含量在 15 ~ 90 $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好。

**2.2.2.3 TF 中 KCZ 含量测定** 精密移取 10 $\mu\text{L}$  TF 于 10mL 容量瓶中,加入流动相,振摇,定容。取 10 $\mu\text{L}$  注入 HPLC,记录峰面积,代入回归方程得样品中 KCZ 的含量。

**2.2.2.4 回收率试验** 取酮康唑传递体溶液适量,精密加入处方量酮康唑对照品制备成适当浓度溶液,依含量测定方法测定,计算回收率,得平均加样回收率 102.67%, $RSD$  0.80%。

**2.2.2.5 重现性实验** 取含量分别为 15、45、75 样品溶液于同日内每隔 2h 测定含量 1 次,计算日内

差;每日测定含量 1 次,连续进行 3d,计算日间差,结果显示日间和日内  $RSD$  均小于 2.0%。

**2.2.2.6 包封率测定** 精密量取 KCZ TF 1 mL 上 Sephadex G-50 柱 (300mm  $\times$  10mm),以流动相洗脱,流速约 1.0mL/min,收集洗脱液 1mL/份。依含量测定方法分别测定游离药物量 ( $W_y$ ) 和 TF 总药量 ( $W_z$ ),按式  $ER\% = [(W_z - W_y)/W_z] \times 100\%$ ,测得 TF 的平均包封率为  $(53.48 \pm 1.86)\%$  ( $n = 6$ ); 采用相同方法得到普通脂质体的平均包封率为  $(36.53 \pm 1.53)\%$  ( $n = 6$ )。

**2.2.3 稳定性实验** 参照《中国药典》的相关原则进行<sup>[3]</sup>。温度实验:精密量取一定量样品,密闭于棕色玻璃瓶中,于 0、25、40、60 $^{\circ}\text{C}$  恒温干燥箱中放置 10d,于第 5、10 天分别取出观察外观性状并测定含量。光照实验:精密量取一定量样品密闭于无色玻璃瓶中 (25 $^{\circ}\text{C}$ ),于 4000LX 光照 10d,第 5、10 天观察外观性状并测定含量,见表 1。

**2.2.4 变形性实验** 考察在外力作用下 (0.1 ~ 0.5mPa),TF 混悬液变形通过 0.15 $\mu\text{m}$  微孔滤膜的性能。分别记录 5mL 水、TF 和普通脂质体通过滤膜的时间,按  $P = (t_{TF}/t_w) \times 100\%$  计算相对速率,每个压力组做 6 次,见表 2。

表 1 KCZ TF 稳定性实验结果

条件	包封率 (%)			RSD (%)
	0d	5d	10d	
0 $^{\circ}\text{C}$	54.24	54.20	53.98	0.259
25 $^{\circ}\text{C}$	54.24	53.71	53.02	1.142
40 $^{\circ}\text{C}$	54.24	50.12	48.55	5.766
60 $^{\circ}\text{C}$	54.24	49.21	46.79	7.589
4000LX (25 $^{\circ}\text{C}$ )	54.24	53.63	52.83	1.320

表 2 KCZ TF 变形性实验结果 (相对速率%)

	压力 (mPa)				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
TF	82.14 $\pm$ 1.71	87.62 $\pm$ 1.56	91.14 $\pm$ 1.23	94.56 $\pm$ 1.73	97.55 $\pm$ 1.44
脂质体	14.56 $\pm$ 1.01	17.32 $\pm$ 0.98	18.25 $\pm$ 0.85	23.01 $\pm$ 1.01	31.22 $\pm$ 1.08

经  $t$  检验,  $P = 0.000 < 0.01$ ,显示 TF 与普通脂质体具有极显著差异。

**2.3 离体透皮实验**

**2.3.1 接收池 KCZ 测定条件的确定**

**2.3.1.1 紫外波长的测定** 取干燥至恒重的 KCZ 对照品 25.00mg,置于 100mL 容量瓶,加生理盐水 (pH 1.5) 定容于 100mL 容量瓶中,对制备的酮康唑溶液 (生理盐水为空白对照) 进行扫描,发现在 268.5nm

波长处,辅料和溶媒对 KCZ 测定无干扰,因此确定 268.5nm 为测定波长。

**2.3.1.2 检测方法的重现性和准确性** ①回收率实验:在卵磷脂、VitE 和胆固醇饱和的生理盐水中,加入处方量的胆酸钠,然后精密加入不同量的 KCZ 对照品,按上法测定 KCZ 的含量,得到平均加样回收率 97.32%, $RSD$  在 2.0% 以下;②重现性实验:取回收率实验各含量的贮备液于同日内每隔 2h 测定含量 1 次,

计算日内差;每日测定含量1次,连续进行3d,计算日间差,结果显示日间和日内RSD均小于3.0%。

**2.3.1.3 标准曲线的制备** 取干燥至恒重的酮康唑25.00mg,置于100mL容量瓶中,分别取1、2、3、4、5、6mL,定容于容量瓶中,于268.5nm波长分别测定吸收值,UV-2201自动模拟出标准回归方程: $A = 2.5429 \times C + 0.0022, r^2 = 0.9997$ 。

**2.3.2 离体兔皮的制备** 取体重1.5~2.0kg家兔,背部皮肤用脱毛剂脱毛,水洗净皮肤表面,饲养1h,选取皮肤表面目测无破损的兔子处死取皮,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。

**2.3.3 KCZ溶液、3% DP和3% AZ的KCZ溶液的制备** 将25.00mgKCZ加生理盐水(pH 1.5)定溶于100mL容量瓶中,除0%组只含释放液,用生理盐水(pH 1.5)透皮后的接受液为空白之外,其它各组配成含3% DP和3% AZ的KCZ作为释放液,以相应

浓度的不含KCZ的透过液为空白对照。

**2.3.4 经皮渗透实验的方法** 将兔皮固定于改良的franz扩散池(直径2.3cm,面积4.15cm<sup>2</sup>,接收容积15mL),角质层向上,释放液2mL,接收池以生理盐水(pH 1.5)为接收液,并保持释放液与兔皮接触,将franz扩散池置于恒温水浴上,并保持温度(37.0±0.5)℃,分别于2、4、6、8、10、12、24h取样1.0mL,同时补充等体积的生理盐水。1.0mL样品置于10mL容量瓶中,用生理盐水稀释至刻度,于268.5nm波长处测定紫外吸收度(空白对照按相同方法处理),根据回归方程,计算透过量。

**2.3.5 累计透皮吸收量** 将每次测得的吸收度代入紫外标准曲线方程计算浓度,根据公式: $N = C_t \cdot V \cdot 10 + V_0 \cdot \sum C_{i-1}$ ,计算累积透皮吸收量,从而得出不同时间面积KCZ溶液的累积透皮吸收量( $C_t$ :t时刻的浓度计算值;V:接受液的总体积;V<sub>0</sub>:每次取样体积),结果见表3。

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

代号	2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h
1	0.003 ± 0.014	0.002 ± 0.002	0.002 ± 0.008	0.006 ± 0.005	0.011 ± 0.000	0.011 ± 0.004	0.016 ± 0.008
2	0.002 ± 0.007	0.005 ± 0.005	0.006 ± 0.007	0.013 ± 0.005	0.015 ± 0.006	0.014 ± 0.007	0.023 ± 0.000
3	0.005 ± 0.016	0.220 ± 0.008	0.260 ± 0.008	0.090 ± 0.008	0.306 ± 0.022	0.336 ± 0.008	0.410 ± 0.016
4	0.007 ± 0.008	0.030 ± 0.008	0.031 ± 0.008	0.050 ± 0.008	0.060 ± 0.016	0.065 ± 0.016	0.079 ± 0.008
5	0.002 ± 0.008	0.021 ± 0.008	0.026 ± 0.008	0.035 ± 0.008	0.040 ± 0.014	0.045 ± 0.008	0.050 ± 0.008

注:1、2、3、4、5依次为:KCZ溶液;普通KCZ脂质体;KCZ TF;含3% DP;含3% AZ。

**2.3.6 累积透皮吸收率** 根据不同时间KCZ溶液的累积透皮吸收量( $N_t$ ),按公式: $Q = N_t / S \cdot 100\%$ 计算KCZ的累积透皮百分率(%)。( $N_t$ :t时刻累

积透皮量,包括每次取药损失量;S:释放池初始药物的量),结果见表4。

表4 不同时间各种KCZ溶液的累积透皮百分率(%) ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

代号	2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h
1	-2.36 ± 0.12	1.56 ± 0.81	1.85 ± 0.06	5.27 ± 0.54	9.48 ± 0.01	9.54 ± 0.03	13.54 ± 0.72
2	1.36 ± 0.13	3.78 ± 0.38	4.83 ± 0.10	10.68 ± 0.39	12.13 ± 0.82	11.88 ± 0.87	18.82 ± 0.11
3	10.34 ± 0.34	46.18 ± 1.70	54.44 ± 1.71	60.77 ± 2.97	64.15 ± 4.51	70.53 ± 1.68	85.90 ± 3.42
4	5.51 ± 1.84	25.20 ± 0.63	37.17 ± 3.65	41.35 ± 1.70	49.49 ± 2.56	53.74 ± 3.53	65.89 ± 2.61
5	1.51 ± 0.09	17.31 ± 0.68	21.36 ± 0.01	29.37 ± 1.88	33.49 ± 1.72	37.65 ± 2.90	41.83 ± 1.88

注:1、2、3、4、5依次为:KCZ溶液;普通KCZ脂质体;KCZ TF;含3% DP;含3% AZ。

**2.3.7 统计分析** (累积透皮百分率,t检验) 传递体、3% DP、3% AZ与KCZ原料和KCZ普通脂质体相比,具有极显著差异( $P < 0.01$ )。而KCZ原料和KCZ普通脂质体相比,无显著差异( $P > 0.05$ )。传递体和3% DP比较具有极显著性差异( $P < 0.01$ )。传递体和3% AZ比较具有极显著性差异( $P < 0.01$ )。3% DP与3% AZ比较具有显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

TF透过皮肤的形式是通过自身变形来实现的,在一定条件下,TF可比普通脂质体的变形性大5个数量级。实验发现,TF中的胆酸钠能在高压部位蓄积而使之产生变形,而这种变形,使TF能容易地穿过径粒小几倍的孔道。同时,还通过在角质中有TF

(下转第223页)

如果用药剂量过大还会引起药物不良反应。所以一般情况下应尽量避免多种抗癫痫药联合应用,需要联合用药时应尽量不选择化学结构或作用机制相似的药物<sup>[4]</sup>,血药浓度的监测在联合用药及撤换药时显得尤为重要。

大部分有效病例的血药浓度在治疗窗内,但是其中 5 例单用丙戊酸钠的患儿及 8 例单用卡马西平的患儿,虽其血药浓度低于治疗窗,但癫痫症状控制较好,故用药从小剂量开始是十分必要的。

由于许多中成药的说明书中没有说明所有药物成分的名称和含量,因此在服用中药时一定要注意监测血药浓度。撤换中药时尤其要注意,避免突然停药导致癫痫发作,甚至持续状态。

治疗窗内疗效不佳病例有 17 例,其中只有 3 例增加剂量后控制,提示治疗窗疗效差的患者增加剂量效果多不好。24 例疗效不佳的患者中有 17 例(70.8%)血药浓度在治疗窗内,该结果提示临床医生在癫痫的诊断、分型及选药上可能存在不足。

与成人相比抗癫痫药在小儿体内代谢较快,半衰期短,特别是年龄较小的儿童。本院小于 3 岁的幼儿患者达到有效血药浓度比例远低于年龄较大患儿,所以婴幼儿按公斤体重计算日剂量时应比年长儿大。同时儿童处于生长阶段,身高体重波动较大,应及时调整剂量并进行血药浓度监测。如不按个体化原则用药而用所谓“常规剂量”,患者则可能处于“亚治疗状态”。

#### 参考文献:

- [1] 黄惠丽,胡永狮,陈锦珊,等. 311 例癫痫患者血药浓度监测的回顾性分析[J]. 解放军药学报,2004,20(1):80.
- [2] 杨彤. 194 例小儿抗癫痫药物血药浓度监测[J]. 中国药师,2004,7(1):40.
- [3] 景学医,任纯明. 儿童癫痫的诊断和治疗[M]. 郑州:河南医科大学出版社,2001:119~120.
- [4] 谭兰,宋敬卉. 癫痫的药物治疗原则与新药应用[J]. 山东医药,2004,44(1):60.

收稿日期:2005-06-22

(上接第 210 页)

的存在,证实了 TF 在通过角质层的过程中经过了多次变形。

TF 透过皮肤的主要动力是渗透压差,多项实验证实,皮肤水化梯度在透皮过程中是天然的,能自发驱动较大物质进入体内。而当 TF 混悬液非封闭性用于皮肤表面时,失水后至少可对粒径在 100nm 左右的每个 TF 粒子产生 10-9N 的压力,足以使其变形通过角质层间隙而进入皮肤深层甚至进入体循环。

薄膜分散法是制备脂质体最早应用也是至今仍然常用的方法,其制备所得的多为多相脂质体,本实验采用超声分散法并结合微孔滤膜法,制备的 TF 平均粒径小,但超声法容易产生热且有泡沫,须在冰水浴中短时间间断超声。制备 KCZ TF 时,采用偏酸的缓冲液可将药物包封率由 35% 左右提高到 50% 以上。

在实验确定的色谱条件下,辅料不影响 KCZ 的测定,通过加样回收率 RSD 为 0.80%,日内差和日间差 RSD 均小于 2.0%,证实了含量测定方法的可靠性。

稳定性影响因素实验表明,在 0℃、25℃ 及 4000LX(25℃) 条件下 KCZ TF 性状无明显变化,药物包封率变化小;而在 40℃、60℃ 恒温条件下,药物包封率变化大,说明药物渗漏多,且 TF 外观变黄,说明温度能引起脂质材料变化,并且药物渗漏随温

度增加而增加。

TF 具有高度变形性,这一点可以从变形性实验及其滤过微孔滤膜后的粒径和包封率可以看出。过滤前,TF 和普通脂质体的含量及平均包封率相近( $P > 0.05, n = 5$ ),粒径范围在 0.25 ~ 5μm 之间。过滤后,TF 的包封率无显著变化( $P > 0.05, n = 5$ ),粒径  $\geq 150nm$  的占观察总数(600 个)的 31.81%;而普通脂质体粒径均在 150nm 以下,包封率显著下降( $P < 0.05, n = 5$ )。变形性实验结果也表明 TF 较普通脂质体具有显著的可变形性,且这种变形性随外力增加而增加。与文献相关报道一致<sup>[1]</sup>。

本实验初步证实了制备 KCZ TF 的可行性,产品制备和质量控制方法可靠、简便。TF 表现出的良好变形性,具有良好的促透作用。

#### 参考文献:

- [1] Cevc G, Gebauer D, Stieber J, et al. Ultra flexible vesicles, transfersomes, have an extremely low pore penetration resistant and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1368(12): 201.
- [2] 尚北城,徐贵丽,唐冰,等. 双戊烯对酮康唑透皮吸收促进作用[J]. 药实践杂志,2002,20(2):84.
- [3] 崔福德主编. 药剂学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2003:425.

收稿日期:2005-04-25