

## 普萘洛尔经皮吸收膜剂的研制 I. 促吸剂对普萘洛尔透皮速率的影响

平其能 孙国庆 李江<sup>1</sup> 赵萍<sup>1</sup>

(药剂学研究室)

**摘要** 利用离体家兔皮肤为渗透屏障,研究了普萘洛尔在二甲基亚砜等5种促吸剂作用下的透皮效果。在1%普萘洛尔水溶液中各加入5%促吸剂,促进效果依次为二甲基亚砜>聚乙二醇400,油酸>丙三醇>吐温80。在羟丙基甲基纤维素为主要组分,油酸为促吸剂的膜剂中,普萘洛尔透皮速率比在水溶液中的速率低,但这两种情况下,普萘洛尔的渗透均符合零级动力学过程。

**关键词** 普萘洛尔; 促吸剂; 透皮速率; 膜剂; 油酸

普萘洛尔(心得安)是一种 $\beta$ 受体阻断药物,主要用于高血压及高血压合并心动过速、早搏和心绞痛的防治,临床一般以口服给药。口服后在肝脏发生强的首过作用,药理活性减弱。研制经皮吸收制剂对避免肝首过作用是有意义的。Guy等<sup>[1]</sup>从普萘洛尔药动学参数估计了该药经皮给药的可能性,但未见实验报道。我们利用离体家兔皮肤为渗透屏障,研究了普萘洛尔在多种促吸剂作用下透皮效果,在此基础上制备了普萘洛尔膜剂,并对其经皮渗透速率进行了测定。

### 方法和结果

#### 一、药品和仪器

普萘洛尔、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、丙三醇等均为药用原料,二甲基亚砜、油酸、吐温80、聚乙二醇400、乙醚、氢氧化钠等均为化学试剂;WFZ-800 D紫外分光光度计(北京分析仪器厂),岛津UV-260紫外分光光度计(日本),超级恒温水浴,电磁搅拌器,渗透扩散装置等。

#### 二、普萘洛尔的体外分析方法

精密吸取浓度为0.3 mg/ml的普萘洛尔标准贮备液0.01, 0.05, 0.2, 0.4和0.5 ml置带塞离心管中,依次加入生理盐水3.0 ml, 5

mol/L NaOH溶液1.5 ml,乙醚4.0 ml,密塞振摇后离心。吸取乙醚层在紫外分光光度计290 nm处测定吸收值,以乙醚为空白,绘制普萘洛尔浓度-吸收值标准曲线,回归方程为 $A = 0.0159C - 4.762 \times 10^{-4}$  ( $r = 0.9999$ )。线性范围1~50  $\mu\text{g/ml}$ ,平均回收率 $94.9\% \pm 6.5\%$ 。

#### 三、渗透扩散装置及实验方法

将新鲜去毛离体家兔背部皮肤除净皮下脂肪,固定在渗透扩散装置的扩散室和接收室之间(图1)。

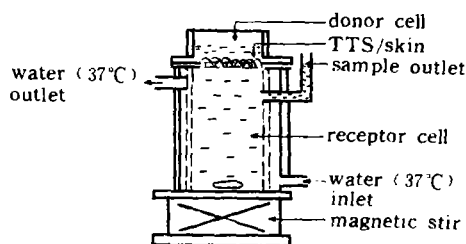


Fig 1. Schematic diagram of the standing-type diffusion cell

在接收室中注入生理盐水30 ml,液面恰与皮肤内层接触,开动电磁搅拌器和超级恒温水浴,保持恒速和恒温(37℃)。在扩散室加入1% (W/V) 普萘洛尔水溶液或含促吸剂适量的该溶液2 ml,在设定时间取样5 ml,同时补加同体积的新鲜生理盐水。吸取3 ml样液按“二”项下依次加入5 mol/L NaOH溶液

1.5 ml 操作, 测定吸收值, 计算累积渗透量。

5 种促吸剂对普萘洛尔累积渗透量的作用表明, 累积释药量  $Q$  与渗透时间  $t$  呈线性关系 (表 1), 符合以浓度差为渗透动力的 Fick's 扩散方程, 直线的斜率即为平均透皮速率。与不含促吸剂的渗透相比较, 除吐温 80 外其它各促吸剂均有不同大小的促进作用。

Tab 1. Effect of penetration enhancers on the permeability of propranolol through rabbit skin, and penetration rate ( $K$ ) of various enhancers (1%  $W/V$  propranolol aqueous solution,  $n=3$ )

Enhancers, $W/V$	Linearity	$K, \bar{X} \pm SD,$ $\mu g/cm^2 \cdot h$
5% DMSO	$Q=66.19t+180.57$ $r=0.987$	$66.19 \pm 0.88$
1% DMSO	$Q=15.32t-5.64$ $r=0.999$	$15.32 \pm 10.19$
5% Tween 80	$Q=2.75t-6.37$ $r=0.982$	$2.75 \pm 0.38$
5% PEG 400	$Q=26.59t-69.76$ $r=0.987$	$26.59 \pm 1.60$
5% OA	$Q=26.19t-44.70$ $r=0.983$	$26.19 \pm 5.22$
5% PG	$Q=16.47t-12.06$ $r=0.998$	$16.47 \pm 8.92$
No enhancer	$Q=9.14t-3.70$ $r=0.998$	$9.14 \pm 1.19$

#### 四、普萘洛尔膜剂制备及其透皮速率测定

1. 膜剂的制备 将 HPMC 在水中溶解, 按处方加入促吸剂、增塑剂以及其它添加剂, 混匀脱气后在平板上流涎法制膜, 在适宜温度下热处理后取出, 涂压敏胶层, 切割成一定大小备用。以油酸为促吸剂增塑、脱膜效果好, 膜厚 0.4~0.6 mm, 柔软, 透明, 有一定拉伸强度, 在水中溶解, 含药量  $10 \text{ mg/cm}^2$ 。

2. 透皮速率测定 将膜剂粘贴在离体家兔皮肤角质层面, 固定在渗透扩散装置的扩散室与接受室之间, 除扩散室内不加溶液外, 其它均同“三”项下操作。

#### 讨论

1. 离体动物皮肤与接受介质长时间接触时, 皮肤蛋白质等常发生脱落、溶解使溶液混浊或呈乳光, 采用微孔滤膜过滤对紫外分光光度法测定仍有严重干扰。采用碱化乙醚萃取、分光光度法测定效果比较满意 (图 2)。

分别将各种促吸剂按实验用量加扩散室内的生理盐水中进行渗透试验 (不加普萘洛尔), 接受液的乙醚提取液在 290 nm 处测定, 未发现明显吸收, 表明促吸剂没被提取或在该波长

处无紫外吸收或未透过皮肤。

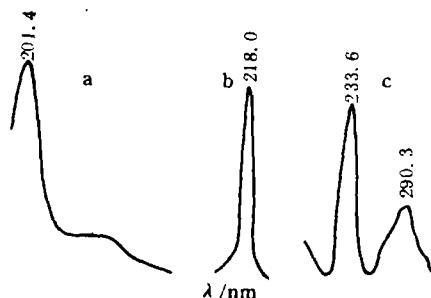


Fig 2. UV-scanning diagram  
a. the eluate of rabbit skin; b. ether-extract of the eluate of rabbit skin; c. ether-extract of the mixture of propranolol and the eluate of rabbit skin.

2. 在 1% 普萘洛尔水溶液中, 加入 5% 促吸剂对药物透过离体家兔皮肤的促进作用大小依次为 DMSO > 聚乙二醇 400 和油酸 > 丙三醇 > Tween 80。

采用 DMSO 作促吸剂时, 透皮吸收速率增大 7 倍, 并呈现突发效应。这与 DMSO 对药物具有强的增溶作用及对皮肤角质层有强的穿透作用有关, 也可能是 DMSO 对皮肤类脂质的溶解作用<sup>[2]</sup>。但其用量为 1% 时, 促进作用急剧减弱。油酸和 PEG 400 的作用无显著差异 ( $p>0.10$ )。Tween 80 反而有阻止药物渗透的作用, 可能是其浓度超过了临界胶团浓度 [ $CMC=1.4 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ , 大约相当于 1.8% ( $W/V$ )], 药物被胶团包裹, 增加了渗透物体积而不能透过生物膜屏障<sup>[3]</sup>。这些促吸剂除油酸外主要是对药物增溶。油酸增进对皮肤角质层的亲和力, 对皮肤的通透性改变较少<sup>[2,4,5]</sup>。油酸虽然具有类脂的作用, 但与水溶液的互溶性较差, 促吸效果因此被减弱。与 DMSO 相反, 它们均出现滞后现象。

3. 五种促吸剂均与 HPMC 材料有良好的相溶性, 从促吸效果、处方以及生理角度考虑, DMSO 长期使用对皮肤有严重刺激反应; 丙三醇和 Tween 80 促吸作用不理想; 油酸和 PEG 400 二种促吸剂促进作用相近, 但油酸对膜的成型和性质有较好效果, 同时油酸为一种类生理物质对皮肤无不良作用, 并容易与皮肤脂质亲和。

用油酸作促吸剂制备成型的膜剂在离体家兔皮肤上的累积渗透量  $Q$  ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) 与渗透时间  $t$  (h) 的关系符合零级动力学过程, 直线方程为  $Q = 15.24t - 28.68$  ( $r = 0.983$ ,  $n = 3$ ), 即透皮速率常数为  $15.24 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ 。在  $Q = 0$  时, 据上式得迟滞时间为 1.88 h, 24 h 累积渗透量  $337.08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。与 1% 水溶液时的渗透比较, 透皮速率下降, 可能是药膜阻止药物迅速扩散至角质层, 影响了角质层两侧的浓度梯度。

#### 参 考 文 献

1 Guy RH, Hadgraft J. Transdermal drug delivery: the

ground rules are emerging. *Pharm Int* 1985; 5: 112-5

2 Beatal JC, Hadgraft J, Washington C. Mechanism of action of azone as percutaneous penetration enhancer: lipid bilayer fluidity and transition temperature effects. *Int J Pharm* 1988; 43(2): 207-14

3 刘国杰主编. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 78-89

4 Guy RH, Hadgraft J. The effect of penetration enhancers on the kinetics of percutaneous absorption. *J Contr Rel* 1987; 5(1): 43-51

5 Barry BW, Bennett SL. Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39(7): 535-46

## Study on Propranolol Transdermal Therapeutic System I. Effect of Penetration Enhancers on the *in vitro* Permeability of Propranolol Through Excised Rabbit Skin

Ping Qineng, Sun Guoqing, Li Jiang, Zhao Ping

Department of Pharmaceutics

The effect of penetration enhancers on the *in vitro* permeability of propranolol from the aqueous solution through excised rabbit skin was examined using the standing type diffusion cells and the normal saline as receptor medium. The results showed that the penetration rate of propranolol from 1% (*W/V*) solution containing 5% (*W/V*) one of enhancers decreased in following order: dimethyl sulfoxide (DMSO) > polyethylene glycol 400 (PEG 400) and oleic acid (OA) > glycerol (PG) > polysorbate 80 (Tween 80). A matrix-type transdermal therapeutic system of propranolol with oleic acid as enhancer was prepared, in which the concentration of both compounds was same as the solution, and the permeability of propranolol was determined under same condition. Comparing with the aqueous solution, the penetration rate decreased significantly. The fact implied that the release of drug was controlled by the system. For all the cases the penetration process could be described by zero-order kinetic mechanism.

**Key words** Propranolol; Penetration enhancers; Transdermal therapeutic system; Oleic acid