

月桂氮卓酮对阿司匹林乳膏体外释药的影响

王 秀, 顾亚洲, 钱江华, 吴华璞

[摘要] **目的:**探讨月桂氮卓酮对阿司匹林乳膏体外透皮作用的影响。**方法:**制备含不同浓度月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏作用于小鼠离体皮肤,用改良 Franz 扩散池法收集接受液,紫外法测定药物单位面积累积渗透量、平均渗透速率、渗透系数。**结果:**含 5% 和 10% 月桂氮卓酮乳膏平均渗透速率分别比不含月桂氮卓酮乳膏增加 10.6% 和 25.0%。**结论:**不同浓度的月桂氮卓酮均可促进阿司匹林透过小鼠皮肤,阿司匹林从乳剂型基质向皮肤的渗透符合 Higuchi 方程。

[关键词] 阿司匹林;月桂氮卓酮;透皮吸收

[中国图书资料分类法分类号] R 971.1 **[文献标识码]** A

Effects of laccrocipram on percutaneous absorption of aspirin cream

WANG Xiu, GU Ya-zhou, QIAN Jiang-hua, WU Hua-pu

(Department of Pharmaceutics, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of laccrocipram on percutaneous absorption of aspirin cream across mice skin *in vitro*. **Methods:** Fluids were collected by using Franz diffusion cells after permeation through the skin of mice. And the per square centimeter's accumulative permeation quantity, steady percutaneous speed and permeation coefficient were determined by ultra-violet spectroscopy. **Results:** Steady percutaneous speed of acetyl salicylic acid cream with 5% and 10% laccrocipram increased 10.6% and 25.0%, respectively. **Conclusions:** Different concentrations of laccrocipram can increasing permeation of acetyl salicylic acid. The permeation from emulsion base conformed to Higuchi equation.

[Key words] aspirin; laccrocipram; percutaneous absorption

阿司匹林为经典的非甾体抗炎药,临床用于头痛、牙痛、神经痛等的镇痛治疗及抗炎、抗风湿、抗血栓^[1]。阿司匹林治疗风湿性关节炎,口服剂量大,用药周期长,胃肠道不良反应严重,限制了它的使用。如将其制成 O/W 型乳膏,涂抹于关节外皮肤,使药物在局部组织达到较高的浓度,或制成贴剂使用,将减轻药物的不良反应,增加用药依从性,提高治疗效果。本实验采用小鼠离体皮肤进行透皮吸收实验,研究月桂氮卓酮对阿司匹林乳膏皮肤渗透性的影响,为阿司匹林制备成透皮制剂提供实验基础。

1 材料与方 法

1.1 试剂与仪器 药用阿司匹林(武汉凯通精细化工原料有限公司)、月桂氮卓酮(天津光复精细化工研究所)、5% 阿司匹林乳膏(自制);脱毛膏(广州明亮化妆品有限公司);MSE-1600 体外透皮吸收仪(天津矽新科技有限公司)、TU-1800 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。昆明种小鼠,普通级,雄性,体重(20 ± 2)g,购于蚌埠医学院实验动物中心。

1.2 方 法

1.2.1 阿司匹林标准曲线绘制 精密称取 0.05 g 阿司匹林于 50 ml 容量瓶,量取 50 ml 蒸馏水配成质量浓度为 1 000 μg/ml,再依次稀释成质量浓度为 100.00、50.000、25.000、12.500、6.250、3.125 μg/ml 的溶液。用紫外分光光度计在 276 nm 处测定不同质量浓度阿司匹林溶液的吸光度(A),以浓度为横坐标,吸光度为纵坐标,得线性回归方程:

$$A = 0.0214C + 0.0026, r = 0.9992$$

1.2.2 阿司匹林乳膏的制备 (1)O/W 型基质的制备:精确量取处方量的油相物质(硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液状石蜡、白凡士林、羊毛脂)置于蒸发皿中,80℃水浴加热;另将处方量水相(三乙醇胺、蒸馏水)于 100 ml 烧杯中,80℃水浴加热。在等温下水相缓缓倒入油相中,并不断搅拌至呈乳白色半固体状,室温下搅拌至近冷凝。(2)0.5% 阿司匹林乳膏制备:取适量的 O/W 型基质于研钵中,加入计算量的已研成细粉的阿司匹林,再分别加入计算量的月桂氮卓酮(0%、5%、10%),研磨均匀即得。

1.2.3 离体鼠皮的制备 取体重为 18~22 g 的雄性昆明种小鼠,用脱毛膏脱去腹部毛,脱毛后继续饲养 3 天,于实验前 16 h 颈椎脱臼处死、固定取腹部皮肤,分离皮下组织及脂肪,选用无破损皮肤浸于生理盐水中,置冰箱中低温保存备用。

[收稿日期] 2009-06-30

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学基金资助项目(BY0914)

[作者单位] 蚌埠医学院药理学教研室,安徽蚌埠 233030

[作者简介] 王 秀(1983-),女,硕士,助教。

1.2.4 阿司匹林乳膏体外释放 将小鼠皮肤固定在接受室的一端(接受室管口直径 0.74 cm,横截面积 0.85 cm²),使皮肤角质面向供给室,将供给室下端与小鼠皮肤连同接受室固定在一起。分别精密称取含不同月桂氮卓酮浓度的阿司匹林乳膏 1.0 g,置供给室中涂匀,并使与皮肤密切接触。在接受室内加入 37 ℃、pH 7.4 PBS 液至红色刻度线(5 ml),放入磁子。将上述透皮吸收装置置于体外透皮吸收仪水浴槽中(37 ± 0.2) ℃ 恒温,100 r/min 恒速搅拌^[2],开始计时,分别在 15、30、45 min 和 1、1.5、2、3、4、6、8 h 取出接受室内的全部 PBS 液,同时补充等温 PBS 至红色刻度线(5 ml)。样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后于 276 nm 处测定 A。根据阿司匹林的标准曲线求出相应时间点接受液的药物浓度,并计算药量。时间 t_n(n=0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,3,4,6,8 h)透过皮肤的药量为(C_{0.25h} + C_{0.5h} + ... + C_n)

× 5。根据接受室的表面积(皮肤的有效面积 0.85 cm²),计算单位面积累积渗透量 Q(μg/cm²)。

$$Q = \frac{(C_{0.25h} + C_{0.5h} + \dots + C_n) \times 5}{\text{皮肤有效面积}(0.85 \text{ cm}^2)}$$

以 Q 对时间(t)线性回归,直线的斜率即为阿司匹林乳膏的平均渗透速率(J)。

$$\text{渗透系数}(K_p) = \frac{J}{A} - C_1^{[3]}$$

A:小鼠透皮吸收的有效面积(0.85 cm²),C₁:第一个时间点的样液浓度。

2 结果

2.1 阿司匹林乳膏 Q 含不同浓度月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏在不同时间对小鼠离体皮肤 Q 见表 1。

表 1 含不同浓度月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏 Q(n_i = 3; $\bar{x} \pm s$)

月桂氮卓酮 含量(%)	各时间点(h)阿司匹林乳膏 Q(μg/cm ²)									
	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
0	5.2 ± 0.8	8.3 ± 0.5	11.6 ± 0.3	14.9 ± 0.1	24 ± 0.1	37.7 ± 0.5	60.5 ± 1.6	88.6 ± 2.4	151.7 ± 2.7	215.7 ± 3.0
5	5.7 ± 0.9	8.8 ± 0.4	12.6 ± 0.2	18.3 ± 0.5	28.6 ± 3.1	43.2 ± 6.5	69.2 ± 3.2	99.1 ± 9.7	164.4 ± 2.8	239.2 ± 5.6
10	6.0 ± 0.6	10 ± 1.6	14.9 ± 0.6	18.5 ± 0.7	31.2 ± 1.4	47.9 ± 0.4	76.4 ± 6.3	111.5 ± 6.1	189.6 ± 4.1	267.9 ± 1.9

2.2 阿司匹林乳膏的 J 及 K_p 以 Q 为纵坐标,t 为横坐标作图,得 Q-t 曲线(见图 1)。线性回归所得方程即为 Higuchi 方程,其相关系数在 0.91 以上。结果显示,5% 和 10% 的月桂氮卓酮对阿司匹林都有一定的促渗透作用,其 J 与不含月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏相比分别增加 10.6% 和 25.0%;K_p 则提高了 26.4% 和 41.2% (见表 2)。

3 讨论

月桂氮卓酮是一种高效促透剂,是目前国家食

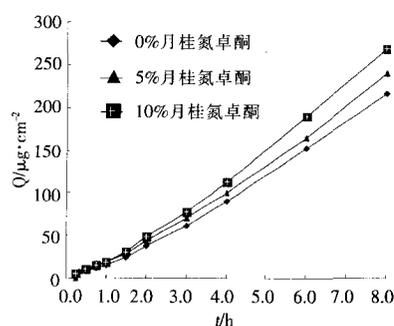


图 1 阿司匹林乳膏 Q-t 曲线

表 2 含不同浓度月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏体外透皮吸收参数

乳膏中月桂氮卓酮 含量(%)	Q-t 回归方程	r	J (μg · cm ⁻² · h ⁻¹)	J 与不含月桂氮卓酮 乳膏相比增加(%)	K _p (cm ² /h ^{-1/2})	K _p 与不含月桂氮卓酮 乳膏相比增加(%)
0	Q = 20.8t - 52.6	0.91	20.8	—	14.8	—
5	Q = 23.3t - 59.8	0.92	23.3	10.6	18.7	26.4
10	Q = 26.0t - 65.0	0.91	26.0	25.0	20.9	41.2

品药品监督管理局批准的少数透皮促进剂的一种,国内外广泛应用。月桂氮卓酮由亲脂链和环状内酰胺基团两部分组成,其组成决定了其促透机制为内酰胺基团与角质层的脂质双分子层的极性端相互作用,而烷基链插入了脂质链中亲脂性更强的区域,使

其致密性改变,增加脂质的流动性,从而改善皮肤角质层的通透性,降低药物的扩散阻力^[4]。本文体外透皮实验结果表明,5% 和 10% 的月桂氮卓酮可明显提高阿司匹林乳膏的透皮渗透速率和渗透系数,含 10% 月桂氮卓酮的乳膏渗透作用(下转第 1050 页)

骨质硬化出现于骨吸收端或整个骨干,这意味着骨的修复过程。骨质吸收破坏后,经长期稳定治疗,有时可完全修复,关节也可再现,这种表面上的修复被认为是本病的重要特征,而且是本病所特有的,但已经稳定的或已修复的病变又可再次发生破坏。本组绝大部分患者经过中西医结合治疗临床症状改善,其中4例接受X线复查,可以见到骨质硬化改变,表明病变的修复和好转。

3.2 糖尿病足X线表现的特点 (1)有关节感染,关节周边骨质破坏,以跖骨头及近节趾骨基底部分为显著,却无明显骨质增生;(2)骨髓感染,骨皮质破坏,却无骨膜反应;(3)可有足背动脉钙化,软组织肿胀伴有多发性气性坏疽。

3.3 鉴别诊断 (1)化脓性骨髓炎:由于糖尿病性骨关节病主要表现为骨质的吸收和破坏,同时往往有局部软组织肿胀,初诊时易误诊为一般的化脓性骨髓炎而延误治疗。化脓性骨髓炎特点是骨质破坏时常伴有骨质硬化及骨膜反应,好发于干骺端,病变范围大,愈合后不会恢复骨关节原状。X线表现的鉴别点是糖尿病性骨关节病感染部位无骨质增生硬化及骨膜反应。骨质破坏相对较局限。(2)梅毒、麻风所致的神经营养性骨关节病表现均较糖尿病性骨关节病严重,且一般无斑点状骨质稀疏,也无经治疗后被破坏骨骼的重建现象。(3)痛风:好发于第1跖趾关节,典型X线表现为囊样穿凿状改变,在局部肿胀的软组织内可见痛风结石,临床表现有明显疼痛,血尿酸升高对鉴别有重要价值。

3.4 糖尿病足X线诊断的临床意义 糖尿病是一种常见病,可导致多种并发症,糖尿病足是糖尿病患者面临的一个严峻问题,严重影响患者的生活质量,

已经引起糖尿病学家及足部专家的重视。尽管影像学的发展日新月异,诊断手段层出不穷,但是X线平片检查由于其快捷、简单和价廉的特点,仍然是糖尿病足的首选方法,特别是计算机X线摄影和直接数字X射线摄影在临床上广泛应用,图像质量更优,显示病灶更佳。糖尿病足X线诊断一般不难,40岁以上的糖尿病患者,足部出现顽固性软组织溃疡,合并溶骨性破坏和碎裂,而又无或很少出现骨质硬化和骨膜反应,这些都是糖尿病足的特征表现。需要注意的是,出现上述X线表现均为中晚期的典型骨骼表现。因此在病变的早期,应重视观察软组织的异常改变,及在不同摄片位置观察骨质的异常改变。通过对糖尿病足X线表现的分析,我们可以明确病变的范围、发展状况、严重程度,指导临床抗生药的应用和用药时间及外科清创术的实施,加强病足适当的保护,最大限度地避免不必要的截肢,尽可能保护此类患者的足部负重功能。同时要抓住早期骨髓炎骨质的X线改变,必要时进行MRI检查,对病变的类型、范围作出准确的诊断,并制定有效的治疗计划,控制病变的发展。

[参 考 文 献]

- [1] 吴胜勇,卢山,李景学. 糖尿病性足病的影像学研究近况[J]. 国外医学:临床放射学分册,2000,23(5):257-260.
- [2] 孟晟,朱砚. 2型糖尿病足病临床放射学研究[J]. 中华临床医师杂志,2008,2(4):457-460.
- [3] 林金河,刘耀基,姜兆侯. 糖尿病性骨关节病临床与X线分析[J]. 影像诊断与介入放射学,2006,15(3):134-136.
- [4] Rozzanigo U, Tagliani A, Vittorini E, et al. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of diabetic foot with suspected osteomyelitis[J]. Radiol Med,2009,114(1):121-132.

(上接第1047页)更明显,与不含月桂氮卓酮阿司匹林乳膏相比分别提高10.6%、25.0%和26.40%、41.2%。由Q-t曲线图可以看出透皮吸收速率较0~1h明显升高,这可能是由于小鼠皮肤角质层的水化作用后,通透性增加所致;在4~6h内浓度为5%和10%月桂氮卓酮的阿司匹林乳膏曲线较不含月桂氮卓酮乳膏明显抬高(斜率,即渗透速率增加),其中10%的高于5%,这与文献^[5]报道的月桂氮卓酮促皮吸收作用有4~8h的时滞性特点一致。

阿司匹林的抗炎抗风湿作用显著,是治疗急性风湿性和类风湿性关节炎的主要药物。将其制成乳膏剂或贴剂外用给药,既避免了肝脏的首过效应,提高了生物利用度,又消除了对胃肠道的直接刺激,增

加用药的依从性,适合长期用药,从而提高治疗效果,具有较好的临床前景。

[参 考 文 献]

- [1] 鲁昌盛,刘长慧. 浅谈阿司匹林的临床应用[J]. 卫生教育,2006,24(22):155-157.
- [2] 李文兰,王艳萍,季宇彬,等. 渗透促进剂对川乌总生物碱和新乌头碱透皮吸收的影响[J]. 中国药理学杂志,2007,42(17):1316-1319.
- [3] 边佳明,赵维娟,许景峰. 月桂氮卓酮促阿司匹林透皮吸收作用[J]. 中国药理学杂志,2002,22(1):24-26.
- [4] Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers[J]. Adv Drug Deliv Rev,2004,56(5):603-618.
- [5] López-Cervantes M, Márquez-Mejía E, Cázares-Delgado J, et al. Chemical enhancers for the absorption of substances through the skin: laurocapram and its derivatives[J]. Drug Dev Ind Pharm,2006,32(3):267-286.