

常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪经皮渗透性能的影响^Δ

刘海燕^{1*}, 黄志军^{2#a}, 梁颖^{2#b}, 周雪琴¹(1.天津大学化工学院, 天津 300056; 2.天津市中医药研究院附属医院, 天津 300021)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0041-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.13

摘要 目的:研究常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪(CET)经皮渗透性能的影响。方法:采用改良Franz扩散池,以pH 7.4的磷酸盐缓冲液为接收液,以累积透过量为指标,考察氮酮(0.06%~2.5%)、油酸(0.5%~10%)、1,3-丙二醇(0.5%~10%)、丙三醇(0.5%~5%)等常用透皮吸收促进剂对CET透过离体小鼠腹部皮肤的影响。结果:1,3-丙二醇对CET无促渗作用;CET在0.06%氮酮、0.5%油酸、1%丙三醇中的24 h累积透过量均属同类型中最高,分别为227.94、85.25、215.15 μg/cm²。结论:促渗作用强弱依次为氮酮>丙三醇>油酸>1,3-丙二醇。其中,氮酮、丙三醇促渗作用较好。

关键词 盐酸西替利嗪;经皮渗透;透皮吸收促进剂

Effects of Common Percutaneous Enhancers on Transdermal Permeability of Cetirizine Hydrochloride

LIU Haiyan¹, HUANG Zhijun², LIANG Ying², ZHOU Xueqin¹(1.Chemical Engineering College, Tianjin University, Tianjin 300056, China; 2.The Affiliated Hospital of Tianjin Academy of TCM, Tianjin 300021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of common percutaneous enhancers on transdermal permeability of cetirizine hydrochloride (CET). METHODS: Using pH 7.4 phosphate buffer as receiving solution, accumulative permeation rate as index, modified Franz diffusion cell was used to investigate the effects of common percutaneous enhancers on transdermal permeability of CET in skin of abdomen isolated from mice, such as azone (0.06%-2.5%), oleic acid (0.5%-10%), 1,3-propanediol (0.5%-10%), propanetriol (0.5%-5%). RESULTS: 1,3-propanediol had no improvement effect on the permeability of CET. 24 h accumulative permeation amount of CET in 0.06% azone, 0.5% oleic acid and 1% propanetriol were the highest among same types, being 227.94, 85.25 and 215.15 μg/cm², respectively. CONCLUSIONS: Of four percutaneous enhancers, the transdermal enhancing efficiencies from high to low are azone>glycerol>oleic acid>1,3-propanediol. Azone and glycerol have the conspicuous penetration enhancing effects.

KEYWORDS Cetirizine hydrochloride; Transdermal permeability; Percutaneous enhancers

- 2010,29(43):5785.
- [4] Fei HR, Chen G, Wang JM, *et al.* Perifosine induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines by blockade of Akt phosphorylation[J]. *Cytotechnology*, 2010, 62(5):449.
- [5] Wang FZ, Peng J, Yang NN, *et al.* PF-04691502 triggers cell cycle arrest, apoptosis and inhibits the angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 220(2):150.
- [6] 张海东, 张继国. Akt特异性抑制剂MK-2206对SGC-7901胃癌细胞增殖的抑制作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(37):3460.
- [7] Almhanna K, Cubitt CL, Zhang S, *et al.* MK-2206, an Akt inhibitor, enhances carboplatinum/paclitaxel efficacy in gastric cancer cell lines[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(10):932.
- [8] Peng J, Zhou YS, Yang JX, *et al.* MK-2206 induces cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells and sensitizes TRAIL-mediated cell death[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 382(1):217.
- [9] David M, Petit D, Bertoglio J. Cell cycle regulation of Rho signaling pathways[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16):3003.
- [10] Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, *et al.* Cyclin D as a therapeutic target in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8):558.
- [11] Yoon MK, Mitrea DM, Ou L, *et al.* Cell cycle regulation by the intrinsically disordered proteins p21 and p27[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(5):981.
- [12] Pradelli LA, Bénétteau M, Ricci JE. Mitochondrial control of caspase-dependent and-independent cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(10):1589.
- [13] Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, *et al.* Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2014, doi:10.1155/2014/150845.

Δ基金项目:天津市卫生局科技基金(No.2011KZ71)

*硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:022-27535955

#a通信作者:主管药师。研究方向:医院制剂。E-mail:hjz@163.com

#b通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:changzhengyj@sina.com

(收稿日期:2015-03-31 修回日期:2015-06-23)

(编辑:邹丽娟)

经皮给药系统是近年来药剂学中发展较快、研究较活跃的领域。然而皮肤的屏障作用限制了经皮给药系统的发展,寻找安全高效的透皮吸收促进剂即成为这一领域的研究热点^[1-3]。盐酸西替利嗪(Cetirizine hydrochloride, CET)是对H₁受体具有选择性拮抗作用的抗组胺药,作用强而持久,属于第二代抗组胺药。其主要用于季节性或常年性过敏性鼻炎,以及由过敏原引起的荨麻疹及皮肤瘙痒等。本文通过研究常用透皮吸收促进剂对CET经皮渗透性能的影响,为其外用制剂的开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

黄金系列通用-II型高效液相色谱仪(美国贝克曼公司);DELTA320型pH计(瑞士Mettler-Toledo公司);TP-3型体外渗透扩散装置(中国药科大学药剂教研室提供);KQ-100E型医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

CET对照品(中国食品药品检定研究院,批号:10060-2000401,纯度:99.9%);甲醇、乙腈(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);磷酸(天津市科密欧化学试剂有限公司,色谱纯);无水乙醇、冰醋酸(天津市化学试剂供销公司,分析纯);三乙醇胺(天津市光复精细化工研究所,分析纯);丙三醇(南昌白云药业有限公司);1,3-丙二醇(湖南尔康制药股份有限公司,药用级);月桂氮酮(天门科捷制药有限公司,药用级);油酸(天津市百世化工有限公司,药用级)。

1.3 动物

健康昆明种小白鼠20只,♂,体质量18~20 g,SPF级,天津市医学实验动物开发中心提供,合格证号:医动字第006号。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与专属性试验

色谱柱:Phenomenex C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.02 mol/L NaH₂PO₄-三乙胺(39:61:0.2, V/V/V,用磷酸调pH到3.1),流速:1.0 ml/min;紫外检测波长:231 nm;进样量:20 μl。在该色谱条件下,CET的保留时间约为8.49 min,其与样品中的杂质完全分离,峰形较好。

2.2 线性关系考察

精密称取CET对照品0.015 g,加甲醇溶解并稀释至50 ml,得到300 μg/ml对照品母液,再用甲醇溶液稀释制成质量浓度分别为100、50、10、5、2、0.5、0.2、0.1、0.02 μg/ml的系列对照品溶液,过滤后进样测定,记录峰面积。以CET的质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标,绘制标准曲线,得标准曲线回归方程为 $A=0.394c+0.0174$ ($r=0.99998, n=9$)。结果表明,CET检测质量浓度的线性范围为0.02~100.0 μg/ml。

2.3 回收率试验

采用加样回收率试验法,精密量取体外透皮试验的空白接收液适量,并添加一定量的CET对照品,溶解于甲醇溶液中,过滤后进样测定,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery test($n=3$)

加入量, μg/ml	测定量, μg/ml	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
9.46	9.45	99.89		
4.73	4.78	100.94		
1.89	1.88	99.32	98.67	2.27
0.95	0.93	98.12		
0.47	0.45	95.09		

2.4 精密度的试验

取CET对照品适量,用甲醇溶液溶解后,过滤后进样测定,重复进样5次,考察精密度。结果,峰面积的RSD=1.54%($n=5$),表明该方法的精密度良好。

2.5 重复性试验

量取体外透皮试验的空白接收液适量,共5份,分别加入CET对照品,用甲醇溶液稀释制成10 μg/ml的供试品溶液,进样测定,记录峰面积。结果,峰面积的RSD=1.92%($n=5$),表明该方法的重复性良好。

2.6 体外透皮试验^[4-6]

2.6.1 接收液的选择 分别取pH 7.4磷酸盐缓冲液(PBS)和生理盐水适量,加入CET对照品,静置0、2、4、6、24 h后取样,过滤后进样测定CET的药物浓度。结果,与生理盐水比较,CET在PBS中的稳定性较好,故选用PBS作为透皮试验的接收液。

2.6.2 鼠皮的处理 取小白鼠断颈处死,用电剃刀除去腹部鼠毛,剥离腹部鼠皮备用。

2.6.3 供给液的制备 将一定量CET对照品溶解于适量去离子水中,使CET的终质量浓度为0.5 mg/ml,加入不同量的透皮吸收促进剂,用三乙醇胺和冰醋酸调pH为7.5,得到一系列含不同浓度透皮吸收促进剂的CET供给液。

2.6.4 试验方法 采用改良Franz扩散池^[4],向体外渗透扩散装置恒温槽中加入适量水,设定恒温槽中水温为(37±0.1)℃。取鼠皮固定在两室扩散池之间,角质层面向供给池,真皮层面向接收池,向垂直扩散池的接收池内加入16.5 ml接收液,放入体外渗透扩散装置恒温槽中预热,设定接收池搅拌速度为400 r/min。向供给池内分别加入系列CET供给液,以保鲜膜封口。分别于渗透1、2、4、6、8、10、12、24 h时取样0.5 ml至具塞离心管中,每次取样的同时向接收池中补加等量等温的接收液并排除池中的气泡。所取接收液过滤后,进样测定,记录峰面积,计算CET的累积透过量($Q, \mu\text{g}/\text{cm}^2$),计算公式为: $Q = \frac{Vc_n + \sum_{i=1}^{n-1} c_i \times 0.5}{S}$ 。式中, S 为透皮扩散面积, V 为接收池的体积, c_n

为第*n*次取样时接收液的浓度, c_i 为第*i*次取样时接收液的浓度,0.5为取样量。

2.7 透皮吸收促进剂对CET透皮性能的影响

2.7.1 氮酮 按“2.6.3”项下方法制备含0、0.06%、0.25%、0.5%、2.5%氮酮的CET供给液,照“2.6.4”项下方法进行操作,以CET的*Q*对时间(*t*)作图。CET在不同浓度氮酮作用下的经皮渗透曲线见图1。

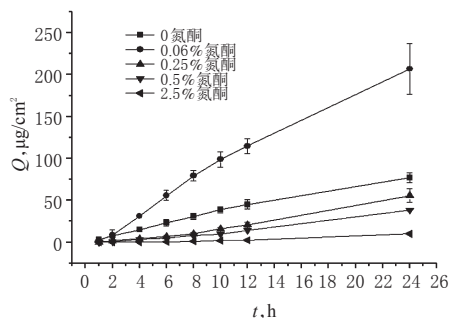


图1 CET在不同浓度氮酮作用下的经皮渗透曲线

Fig 1 Transdermal permeability curves of CET under different concentrations of azone

结果显示,含0、0.06%、0.25%、0.5%、2.5%氮酮的CET供给液的 Q_{24h} 分别为77.15、227.94、61.22、38.22、9.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,表明0.06%氮酮对CET有促渗作用,但随着氮酮浓度的增加,促渗作用反而消失。

2.7.2 油酸 按“2.6.3”项下方法,以4:1(V/V)的乙醇-水溶液为溶剂,制备含0、0.5%、1%、5%、10%油酸的CET供给液,同时制备以水为溶剂不含油酸的CET供给液作为对照供给液,照“2.6.4”项下方法进行操作,以CET的 Q 对 t 作图。CET在不同浓度油酸作用下的经皮渗透曲线见图2。

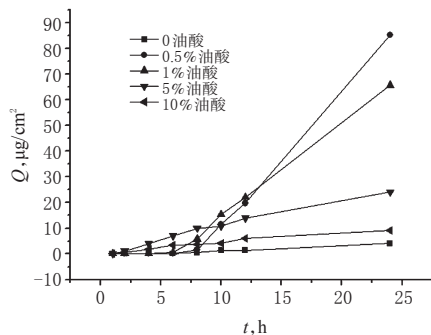


图2 CET在不同浓度油酸作用下的经皮渗透曲线

Fig 2 Transdermal permeability curves of CET under different concentrations of oleic acid

结果显示,含0、0.5%、1%、5%、10%油酸的CET供给液和对照供给液的 Q_{24h} 分别为4.15、85.25、65.71、24.10、9.19、77.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (同“2.7.1”项下不含氮酮的CET供给液结果),表明以乙醇-水溶液作溶剂时,油酸对CET有促渗作用,且0.5%油酸的促渗作用最强,随着油酸浓度的增加,促渗作用减小。另外,0.5%、1%油酸对CET的促渗作用都表现出了滞后,均有4 h左右的滞后时间。

2.7.3 1,3-丙二醇 按“2.6.3”项下方法制备含0、0.5%、1%、5%、10% 1,3-丙二醇的CET供给液,照“2.6.4”项下方法进行操作,以CET的 Q 对 t 作图。CET在不同浓度1,3-丙二醇作用下的经皮渗透曲线见图3。

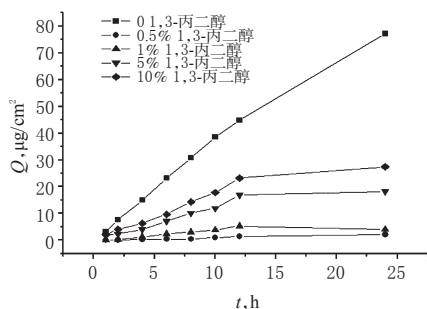


图3 CET在不同浓度1,3-丙二醇作用下的经皮渗透曲线

Fig 3 Transdermal permeability curves of CET under different concentrations of 1,3-propanediol

结果显示,含0、0.5%、1%、5%、10% 1,3-丙二醇的CET供给液的 Q_{24h} 分别为77.15、2.11、4.12、18.21、27.51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,表明1,3-丙二醇对CET无促渗作用。

2.7.4 丙三醇 按“2.6.3”项下方法制备含0、0.5%、1%、5%丙三醇的CET供给液,照“2.6.4”项下方法进行操作,以CET的 Q 对 t 作图。CET在不同浓度丙三醇作用下的经皮渗透曲线见图4。

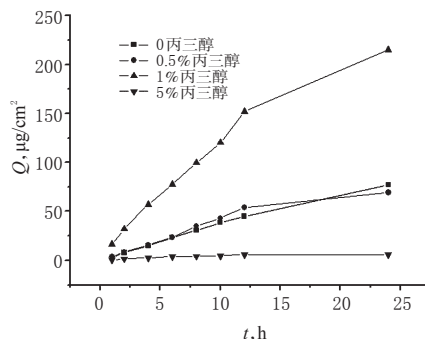


图4 CET在不同浓度丙三醇作用下的经皮渗透曲线

Fig 4 Transdermal permeability curves of CET under different concentrations of glycerol

结果显示,含0、0.5%、1%、5%丙三醇的CET供给液的 Q_{24h} 分别为77.15、69.26、215.15、5.73 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,表明1%丙三醇对CET的促渗作用最强,且随着丙三醇浓度的增加或减少,其促渗作用均减小。

3 讨论

对比CET在水溶液和乙醇-水(4:1)溶液中的 Q 可知,乙醇对CET未见促渗作用。只有含0.5%油酸的CET供给液,其 Q_{24h} 才略大于以水为溶剂的对照供给液,表明0.5%油酸对CET水溶液也未见促渗作用。

综上所述,1,3-丙二醇对CET未见促渗作用,CET在0.06%氮酮、0.5%油酸、1%丙三醇中的 Q_{24h} 均属同类型中最高,其促渗作用强弱依次为氮酮>丙三醇>油酸>1,3-丙二醇。其中,氮酮、丙三醇促渗作用较好。

参考文献

- [1] 杜丽娜,金义光.经皮给药系统研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(4):379.
- [2] 潘宇杰,李伟,肖勇,等.透皮吸收促进剂研究进展[J].中国中医药信息杂志,2015,doi:10.3969/j.issn.1005-5304.2015.05.039.
- [3] 郑俊民.经皮给药新剂型[M].北京:科学出版社,1997:36-178.
- [4] 梁秉文.经皮给药制剂[M].北京:中国医药科技出版社,1992:37-105.
- [5] 梁颖,杨新建.4种透皮吸收促进剂对盐酸苯海拉明透皮性能的影响[J].中国药房,2008,19(31):2414.
- [6] 杨柳,王爱武,苗杰.6种透皮吸收促进剂对盐酸普萘洛尔乳膏透皮吸收性能的影响[J].中国药房,2013,24(29):2721.

(收稿日期:2015-03-14 修回日期:2015-08-12)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅