

橄榄油对氟比洛芬和双氯芬酸钠大鼠经皮吸收的影响

王爱萍^{1,2}, 万芳³, 梁荣才¹, 陈大全¹, 慕宏杰¹, 孙考祥^{1*}

1. 烟台大学 药学院, 山东 烟台 264005
2. 山东绿叶制药有限公司, 山东 烟台 264003
3. 青岛华钟制药有限公司, 山东 青岛 266100

摘要: **目的** 考察橄榄油对氟比洛芬和双氯芬酸钠透过大鼠腹部皮肤的作用。**方法** 以离体大鼠腹部皮肤为渗透屏障, 采用扩散池装置, 以预处理皮肤法考察橄榄油对药物透过皮肤的影响。**结果** 橄榄油可有效促进氟比洛芬的经皮透过率, 增渗倍数为2.11, 但对双氯芬酸钠的经皮透过率有抑制作用。**结论** 橄榄油能够促进氟比洛芬的经皮渗透, 可能归因于其中油酸的存在, 还可能含有某些成分对双氯芬酸钠的经皮渗透有抑制作用。

关键词: 氟比洛芬; 双氯芬酸钠; 橄榄油; 经皮吸收

中图分类号: R944.2; R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)03-0223-03

Effect of olive oil on percutaneous of flubiprofen and diclofenac sodium in rats

WANG Ai-ping^{1,2}, WAN Fang³, LIANG Rong-cai¹, CHEN Da-quan¹, MU Hong-jie¹, SUN Kao-xiang¹

1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China
2. Shandong Luye Pharmaceutical Co. Ltd., Yantai 264003, China
3. Qingdao Huazhong Pharmaceuticals Ltd., Qingdao 266100, China

Abstract: **Objective** To examine the effect of olive oil on percutaneous absorption of flubiprofen and diclofenac sodium in rats. **Methods** The rat skin was applied as barrier, and diffusion cell was used. Effects of olive oil on pretreatment of pretreated skin were studied. **Results** Olive oil could effectively enhance the permeation of flubiprofen with the enhancement ratio of 2.11, while it suppressed the percutaneous absorption of diclofenac sodium. **Conclusion** Olive oil could be an effective percutaneous absorption enhancer for flubiprofen because of its oleic acid, and its suppression for diclofenac sodium can also be worthy of exploitation.

Key words: flubiprofen; diclofenac sodium; olive oil; percutaneous absorption

经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 以其独特的魅力, 如持续平稳释药, 避免肝首关效应等, 成为药剂学领域重要的研究和开发内容之一。然而由于皮肤的屏障作用及药物本身的理化性质等因素, 导致药物透皮吸收量往往无法满足治疗需求, 因此有诸多的物理和化学方法用于促进药物的透皮吸收, 其中使用渗透促进剂, 尤其是从天然产物中寻找效果好、不良反应小的渗透促进剂正日益引起人们的重视, 显示出广阔的应用前景^[1-2]。橄榄油由木犀榄 (俗称油橄榄) *Olea europaea* L. 果压榨而成, 由于其营养成分丰富、医疗保健功能突出而素有“液体黄金”之称, 作为护肤品使用也较广泛^[3]。橄榄油中的脂肪酸成分以油

酸含量最高, 达 55%~83%, 而油酸可有效促进药物的经皮吸收速率^[4]。基于此, 本研究将考察橄榄油作为渗透促进剂对药物经皮吸收的影响。

非甾醇抗炎药是一类对炎症反应具抑制作用的药物, 但大多数非甾醇抗炎药口服时易引起胃痛、恶心腹泻等不良反应, 严重者可致胃溃疡。因此该类药如若制成低剂量经皮吸收剂型而达治疗效果, 将具有良好的发展前景。但由于皮肤的屏障作用, 其低透过率往往难以满足治疗需要。药物的理化性质是影响药物经皮吸收的重要因素, 也直接影响着透皮促进剂的促渗活性^[5]。本研究选用氟比洛芬 (分子型药物) 和双氯芬酸钠 (离子型药物) 两种非甾醇抗炎药为模型药物, 采用两室扩散池装置, 考察

收稿日期: 2012-01-12

作者简介: 王爱萍, 硕士, 讲师, 主要从事新剂型和制剂新技术的研究。Tel: (0535)3808226 E-mail: wangaiping@luye.cn

*通讯作者 孙考祥, 男, 教授, 研究方向: 药物新剂型与新技术以及生物药剂学与药代动力学。Tel: (0535)3808266 E-mail: skx@ytu.edu.cn

橄榄油对其透过离体大鼠皮肤的作用, 为非甾醇抗炎药经皮给药制剂的开发及橄榄油在经皮给药系统中的应用提供参考。

1 仪器与试剂

岛津 HPLC 系统, 包括 LC—9A 泵、SPD—10A UV 检测器、7125 型进样器和 C—R6A 积分仪; 扩散池 (自制); KM—15000 微离心机 (日本 Kubota 公司); Model 900 动物剃毛刀; UA—10G 数字恒温水浴 (东京理化株式会社); MC 303 电磁搅拌器 (日本 Scinics 公司)。

氟比洛芬 (质量分数为 98.0%) 和双氯酚酸钠 (质量分数为 99.1%) 购于 Sigma 公司; 橄榄油 (日本健荣制药株式会社, 酸值 ≤ 1); 乙腈 (色谱纯, Merck); 其他试剂均为分析纯。

雄性 Wistar 大鼠, 9 周龄, 体质量 200~300 g, 合格证号: SCXK (鲁) 2009-0009, 由山东绿叶制药有限公司提供。

2 方法和结果

2.1 体外经皮渗透方法

Wistar 大鼠经 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后以剃毛刀小心剃除腹部皮肤毛发, 取橄榄油 30 μL , 均匀涂于腹部皮肤表面, 处理 1 min 后, 用滤纸轻轻揩净橄榄油。对照组则无需任何处理。然后将该部分皮肤小心剥离, 去除皮下脂肪组织后, 以角质层面向给药池, 固定于两室扩散池上, 有效扩散面积是 0.95 cm^2 , 给药池为分别含氟比洛芬或双氯酚酸钠 1 mg/mL 的磷酸盐缓冲溶液 3 mL, 接收液为 pH 7.4 的磷酸盐缓冲溶液 3 mL。实验的整个过程维持 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温和恒速磁力搅拌。分别于 1、2、4、6、8、24 h 从接收液中取样 400 μL , 同时补加同温同体积的磷酸盐缓冲溶液。接收液样品离心后, 取上清液测定药物浓度, 计算累积渗透量。

2.2 氟比洛芬和双氯酚酸钠的 HPLC 法定定^[5]

2.2.1 色谱条件 LichoCart RP-18 色谱柱 (250 $\text{mm} \times 4.6 \text{ mm}$, 5 μm); 流动相: 乙腈 - 0.1% 磷酸水溶液 (50 : 50); 检测波长: 245 nm; 体积流量: 1 mL/min ; 对异丙醇安息香酸酯为内标; 进样体积: 20 μL ; 柱温: 45 $^{\circ}\text{C}$ 。在此条件下, 氟比洛芬和双氯酚酸钠的保留时间分别为 9.5、11.2 min, 且样品峰处均无鼠皮溶出物的干扰。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取氟比洛芬 25 mg 置于 25 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲溶液配制成 1 mg/mL 的储备液。分别从中精密吸取 50、100、250、

500、1000 μL 置 100 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲溶液至刻度, 加入内标后, 依次吸取 20 μL 进样, 按上述色谱条件测定, 记录峰面积。精密称取双氯酚酸钠 25 mg 置于 25 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲溶液配制成 1 mg/mL 的储备液。分别从中精密吸取 0.1、0.2、0.4、0.8、1、2.5 mL 置 100 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲溶液至刻度, 加入内标后, 依次吸取 20 μL 进样, 按上述色谱条件测定, 记录峰面积。分别以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 结果氟比洛芬在 0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与峰面积呈现良好的线性关系, 回归方程为 $Y=0.647\ 18\ X+0.000\ 08$, $r=0.999\ 9$; 双氯酚酸钠在 1.0~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与峰面积线性关系良好, 回归方程为 $Y=0.568\ 8\ X+0.003\ 3$, $r=0.999\ 9$ 。

2.3 数据处理及统计分析

经 HPLC 测得样品的药物浓度, 计算药物的累积渗透量 (Q)。

$$Q=(C_n \times V_0) + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V/A$$

其中 C_n 和 C_i 分别为第 n 个和第 i 个取样点的药物质量浓度, V_0 为接受室的体积, V 为取样体积, A 为有效透过面积

以增渗倍数 (enhancement ratio, ER) = J_E/J_0 来衡量橄榄油对药物促渗作用的大小, J_E 和 J_0 分别指用橄榄油预处理和未处理时的稳态渗透速率 (dQ/dt), 渗透系数 $K_p=J/C_0$, 数据采用 t 检验进行统计处理, $P<0.05$ 为差异具有显著性水平。

2.4 结果

氟比洛芬和双氯酚酸钠经大鼠腹部皮肤的累积渗透量 - 时间曲线见图 1。可以看出, 橄榄油可有效地促进氟比洛芬的经皮透过率, 24 h 累积透过量为 (177.96 \pm 29.92) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 显著高于未处理组 (80.30 \pm 12.18) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 差异具有显著性 ($P<0.05$)。双氯酚酸钠在透过未用橄榄油处理的大鼠腹部皮肤时的渗透系数 K_p 为 $1.10 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$, 以橄榄油预处理皮肤后, 其 K_p 达 $2.32 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$, 计算 ER 值为 2.11。因此, 对氟比洛芬来说, 橄榄油是一种有效的渗透促进剂。橄榄油抑制了双氯酚酸钠的经皮透过率, 24 h 累积透过量和 K_p 分别为 (76.21 \pm 14.48) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $1.07 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$, 而未用橄榄油处理大鼠腹部皮肤的 24 h 累积透过量和 K_p 分别为 (85.35 \pm 12.59) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $1.04 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$, 其抑制作用原因尚需进一步研究。

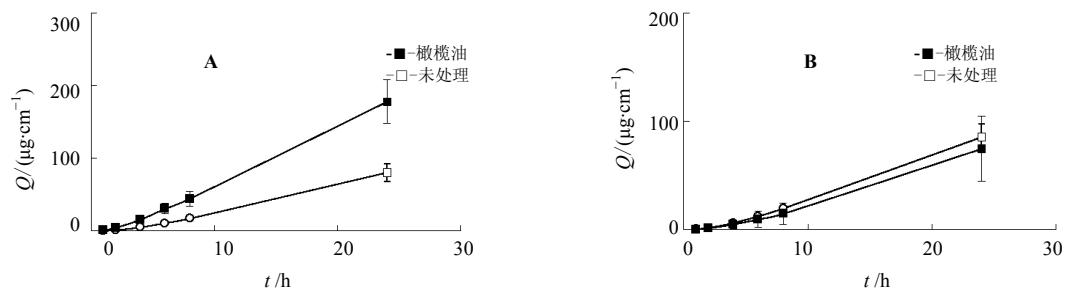


图 1 橄榄油对氟比洛芬 (A) 和双氯芬酸钠 (B) 经皮渗透累积渗透量 - 时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Fig. 1 Cumulative permeation-time curves of olive oil on flubiprofen (A) and diclofenac sodium (B) through rat skin ($\bar{x} \pm s, n=4$)

3 讨论

橄榄油可有效促进氟比洛芬的经皮渗透, 其促渗活性可能是由于橄榄油中含促渗活性的物质油酸。相反, 橄榄油却降低了双氯芬酸钠的经皮透过率, 具体原因还有待进一步研究, 初步推测其抑制作用可能是由于橄榄油中尚可能含有其他可选择性抑制某些离子型药物 (如双氯芬酸钠) 透皮吸收的一类物质的存在。这类渗透抑制物质由于其具有抑制外界物质入侵人体的功能, 因此对护肤产品的研究开发来说是很有价值的。

本研究选用氟比洛芬和双氯芬酸钠两种非甾醇类药物为模型药物, 其中氟比洛芬为分子型药物, 而双氯芬酸钠为离子型药物。橄榄油对这两种药物的经皮促渗活性的研究结果表明, 药物自身的理化性质不仅影响药物的经皮透过率, 还可显著影响渗透促进剂的促渗活性, 因此应根据药物的性质选择合适的促渗剂以达到最优促渗效果。

研究采用橄榄油预处理皮肤法来评价橄榄油的促渗透活性, 表明其促渗活性可能是通过改变皮肤结构, 降低皮肤的屏障作用而显示的, 另外该法也可避免因渗透促进剂直接加入介质中而影响药物的热力学活性等不足^[6]。

橄榄油所含成分和人体皮肤相近, 与皮肤相容性好, 且无过敏性和刺激性, 结果提示橄榄油无论在经皮给药系统还是护肤品的开发中均显示出广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 张韻慧, 肖 莉, 许建辰, 等. 天然透皮吸收促进剂的研究进展 [J]. 中国药房, 2005, 16(4): 303-305.
- [2] 李 扬, 王 阳, 刘科攀. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(6): 474-477.
- [3] 李皖生. 橄榄油护肤美容妙用 [J]. 食品与生活, 2006(3): 9.
- [4] Karande P, Mitragotri S. Dependence of skin permeability on contact area [J]. Pharm Res, 2003, 20: 257-263.
- [5] 王爱萍, 袁 丹, 孙考祥, 等. 山茶油对非甾体抗炎药经皮渗透的促进作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(10): 621-624.
- [6] Kurihara-Bergstrom T, Flynn G L, Higuchi W I. Physicochemical study of percutaneous absorption enhancement by dimethyl sulfoxide: dimethyl sulfoxide mediation of vidarabine (ara-A) permeation of hairless mouse skin [J]. J Invest Dermatol, 1987, 89: 274-280.