

# 氮酮对小儿肺炎贴体外透皮吸收的促进作用

天津药物研究院(300193) 孔伶俐\* 夏春英 鄂秀辉

**摘要** 研究了不同浓度的氮酮对小儿肺炎贴中梔子甙的体外透皮促进作用;以及不同量的丙二醇对氮酮的协同作用,发现 2%氮酮与 10%丙二醇联合应用促进作用最强,且有统计学意义。

**关键词** 氮酮 丙二醇 透皮吸收 渗透促进剂 梔子甙 小儿肺炎贴

氮酮(azone)是透皮吸收的高效促进剂,它可使低浓度药物大大增强其透皮作用。联合作用透皮促进剂往往比单独使用效果要强,最常用的是 azone 与丙二醇(PG)等低碳链二醇合用,可以起到协同作用。

我们通过对小儿肺炎贴的体外透皮试验,系统考察了 azone 与 PG 的加入量。小儿肺炎贴以梔子为君药,我们以梔子的主要有效成分梔子甙为指标,用 HPLC 方法测定,用离体家兔皮作为试验用皮,在模拟的 Franz 式扩散池中研究了 azone/PG 的透皮促进作用,并寻找出了最佳配比。

## 1 材料与方法

1.1 仪器与试剂:日本岛津 LC-6A 高效液相色谱仪,SPD-6AV 检测器,C-R3A 数据处理机,日本大和 RE-52 超级恒温水浴;Franz 扩散池(自制);家兔:本院动物室提供;azone:天津助剂化工厂;丙二醇:北京化工厂,梔子甙:中国药品生物制品检定所。

1.2 供试样品:按氮酮含量 1%、2%、3%、4%、5%,丙二醇均加入 10%配成小儿肺炎贴,并依次编号 A、B、C、D、E;另制含氮酮 2%丙二醇含量分别 0、5%、10%、15%、20%的小儿肺炎贴并依次编号为 A'、B'、C'、D'、E'。

1.3 离体兔皮的准备:将家兔处死,取背部皮肤,剃净兔毛,置生理盐水冷藏过夜,作为试验用皮。

1.4 实验装置及方法:按图 1 所示的实验装置,将兔皮固定于两端开口的玻璃管一端(D=3 cm、S=7.07 cm<sup>2</sup>、h=

3 cm),管内加入 3 g 供试品,扩散池中加入 100 mL 蒸馏水,然后置于温度 37℃±1℃ 超级恒温水浴中,于 1、3、6、9、12 h 取样 5 mL,同时补充 5 mL 蒸馏水。用 HPLC 法测定渗透梔子甙的量。

1.5 HPLC 的分析方法:柱为 WDX C<sub>18</sub>(10 μm 4.6 mm ×250 mm)反相柱,流动相为甲醇-水(35:82)的混合溶液,流速 1 mL/min,检测波长 240 nm,ABS:0.64,AT:0,进样量 20 μL,用外标法定量。

## 2 实验结果

2.1 对含不同量的 azone、PG 每一水平进行 3 次实验,每次实验取样 5 次,不同时间样品的累积透过量 Q 及用  $Q \sim \sqrt{t}$  回归所得的回归方程见表 1、2。

2.2 在 PG 量一定的条件下,对不同含量 azone 的各水平回归方程的斜率进行两两间的多重比较,t 检验证明,含 azone 1%与其它 4 组间、含 azone 2%与其它 4 组间均有极显著差异(P<0.01),而含 azone 3%、4%、5%间差异无统计学意义,其中含 azone 2%为最

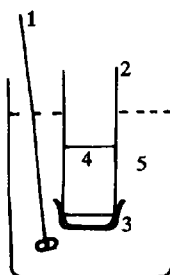


图 1 透皮实验装置

1-搅拌器 2-玻璃管 3-兔皮 4-供试品 5-接收液

\* Address: Kong Lingli, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin

孔伶俐 女,1985年毕业于沈阳药科大学,学士学位。国家医药管理局天津药物研究院中药二室副主任,副研究员。主要从事中药新药研究工作,主持和参加“七·五国家科技攻关项目”等 19 项新药开发,已获得国家批准的新药证书三项,均已正式投产,投放市场。

佳浓度。

表 1 不同 azone 累积透过量及回归方程

| 栀子甙累积透过量( $\mu\text{g}$ , min, $n=3$ ) |      |      |      |      |      | 回归方程*                                 |
|----------------------------------------|------|------|------|------|------|---------------------------------------|
| NO                                     | 60   | 180  | 360  | 540  | 720  |                                       |
| A                                      | 1230 | 2990 | 4750 | 6290 | 7590 | $Q = -1429.7 + 332.6 t^{\frac{1}{2}}$ |
| B                                      | 2920 | 5440 | 6370 | 7480 | 7540 | $Q = 1615.0 + 240.3 t^{\frac{1}{2}}$  |
| C                                      | 820  | 1860 | 2820 | 3550 | 3880 | $Q = -372.7 + 164.0 t^{\frac{1}{2}}$  |
| D                                      | 830  | 2380 | 3700 | 3780 | 4650 | $Q = -377.5 + 191.0 t^{\frac{1}{2}}$  |
| E                                      | 1090 | 2090 | 3080 | 3670 | 4240 | $Q = -139.2 + 164.8 t^{\frac{1}{2}}$  |

\* 经相关系数临界值检验  $P < 0.01$

表 2 不同 PG 累积透过量及回归方程

| 栀子甙累积透过量( $\mu\text{g}$ , min, $n=3$ ) |      |      |      |      |      | 回归方程*                                 |
|----------------------------------------|------|------|------|------|------|---------------------------------------|
| NO                                     | 60   | 180  | 360  | 540  | 720  |                                       |
| A'                                     | 770  | 3150 | 3320 | 5800 | 6360 | $Q = -1290 + 286.6 t^{\frac{1}{2}}$   |
| B'                                     | 0    | 1490 | 3190 | 5000 | 7860 | $Q = -3563.0 + 392.0 t^{\frac{1}{2}}$ |
| C'                                     | 2920 | 5440 | 6370 | 7480 | 7540 | $Q = 1615.0 + 240.3 t^{\frac{1}{2}}$  |
| D'                                     | 830  | 1860 | 3920 | 4240 | 6690 | $Q = -1716.0 + 289.6 t^{\frac{1}{2}}$ |
| E'                                     | 570  | 1760 | 2890 | 3550 | 4950 | $Q = -1184.7 + 217.8 t^{\frac{1}{2}}$ |

\* 经相关系数临界值检验  $P < 0.01$

2.3 在 azone 量一定的条件下,对不同含量 PG 各水平回归方程的斜率进行两两间的多重比较, $t$  检验证明,除 0%与 15%二组间、10%与 20%两组间无统计学意义 ( $P > 0.01$ )外,其余组与组间均有极显著差异 ( $P < 0.01$ ),10%与 20%虽然斜率无统计学意义,但 10%回归方程的截距为正值,所以 10%这个水平优于其它 4 组,为 PG 的最佳浓度。

2.4 综合上述两种试验结果,azone/PG 配比 2%:10%在小儿肺炎贴这个体系为最佳配比,不仅渗透率最高,且渗透速度快,其渗透量及渗透率见表 3;药效学试验表明小儿肺炎贴的最小有效浓度为 1.25 g 生药/kg,折算成一个 15 kg 的小儿最小有效栀子甙量为 2.81 mg,相当于 1 h 栀子甙的透过量,药效学进一步证明我们选择 azone/PG 配比的

正确性,同时与临床预试验的结果起效快、愈显率高相吻。

表 3 不同时间累及透过量及透速率

| 时间(min)              | 60   | 180  | 360  | 540  | 720  |
|----------------------|------|------|------|------|------|
| 透过量( $\mu\text{g}$ ) | 2920 | 5440 | 6370 | 7480 | 7540 |
| 透速率(%)               | 12.0 | 22.4 | 26.2 | 30.8 | 31.0 |

### 3 讨论

3.1 中药外贴剂是祖国医药学中的一个传统剂型,尤其对老幼身体虚弱,攻补难施之时,不能服药之病,有内服法所不及的诸多优点。我们用现代药学透皮吸收的最新成就,用于复方中药外贴剂的研究中,取得了满意的结果。

3.2 皮肤对大多数药物形成一道难以渗透的屏障,尤其中药中的有效成分含量低,透皮吸收更加困难。azone 能增强皮肤的渗透性,降低皮肤的屏障功能,“二醇效应”又增加了 azone 的透皮促进作用<sup>[1]</sup>,都为中药透皮吸收剂的开发、发展提供了有利的条件。

3.3 azone 及其合理应用与药物本身有关,通过实验研究,确定了小儿肺炎贴 azone-PG 的最佳用量及其比例为 2%azone-10%PG,在这个浓度下按临床贴敷 12 h,以栀子甙计,其透皮量大大超过了药效学试验的最小有效剂量(小鼠/透皮给药),也为临床疗效提供了依据,从而奠定了小儿肺炎贴制备工艺的基础。

致谢:本文在魏吉城研究员指导下完成的,致谢意。

### 参考文献

- 1 董 恺. 国外药学—皮肤病分册,1987(1):1
- 2 胡晋红. 国外医学—药学分册,1996,23(2):105  
(1997-03-03 收稿)

## 清华科技函授学院中医专业面向全国常年招生

为继承和发展祖国医学,培养具有专业技能的中医人才,本院继续面向全国招生。选用 12 门全国统编中西医函授教材,与当前全国高等教育自考相配合,聘有专家教授进行教学,全面辅导和答疑。愿本校能成为您医学道路上的良师益友。凡具中学程度者均可报名,详见简章。附邮 5 元至合肥市望江西路 6—008 信箱清华中医辅导站即寄。邮编 230022 电话:0051-3644909