

# 碘化钾微乳的制备及其体外透皮吸收作用考察

易 蕾\*, 赵 瑛(武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430064)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1830-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.32

**摘要** 目的:制备碘化钾微乳并考察其透皮吸收的效果。方法:以伪三元相图为基础,依据微乳区域大小,确定微乳的油相、乳化剂、助乳化剂和后二者的比例( $K_m$ ),初步筛选微乳处方;采用改进的Franz扩散池和离体小鼠皮肤进行体外经皮渗透试验,比较所制5%、10%碘化钾微乳与5%碘化钾溶液单位面积的累积渗透量( $Q_n$ ),并对微乳进行加速稳定性试验。结果:碘化钾微乳的最优处方为碘化钾10%( $m/V$ )、水23%、混合乳化剂(月桂山梨坦-乙醇 $K_m$ 值为1:1)61.6%、油相(丙二醇单辛酸酯)15.4%;所制微乳的渗透过程符合一级速率方程,3种样品的 $Q_{24h}$ 分别为(5.40±0.28)、(8.75±0.42)、(2.12±0.20) mg/cm<sup>2</sup>;40℃下贮存4周后所制微乳与贮存前比较pH、含量、外观均未见明显变化。结论:成功制得具有透皮吸收作用的碘化钾微乳。

**关键词** 碘化钾微乳;透皮吸收;制备;质量评价

## Study on the Preparation of KI Microemulsion and Its Percutaneous Absorption *in vitro*

YI Lei, ZHAO Ying (Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare KI microemulsion and study its percutaneous absorption *in vitro*. METHODS: Based on the pseudo-ternary phase diagram and according to the area of microemulsion, the oil phase, emulsifier, co-emulsifier and the ratio of the latter two ( $K_m$  value) were determined and the microemulsion formulation was preliminary screened. Improved Franz diffusion cell and isolated mice skin were used for the percutaneous penetration test *in vitro*, and the cumulative penetration amount ( $Q_n$ ) of unit area in prepared 5% and 10% KI microemulsion and 5% KI solution was compared. Accelerated stability test was used for microemulsion. RESULTS: The optimal formulation of KI microemulsion was KI 10% ( $m/V$ ), water 23%, mix-emulsifier (laurel sorbitan-ethanol,  $K_m=1:1$ ) 61.6% and oil phase (propylene glycol monocaprylate) 15.4%. The permeation process of microemulsion was in line with the first-order rate equation and the  $Q_{24h}$  of 3 kinds of samples were respectively (5.40±0.28), (8.75±0.42), (2.12±0.20) mg/cm<sup>2</sup>. There were no obvious changes of pH, content and appearance of microemulsion after 4 weeks storing in 40℃ and before storing. CONCLUSIONS: The KI microemulsion with permeation effects is successfully prepared.

**KEYWORDS** KI microemulsion; Percutaneous absorption; Preparation; Quality evaluation

碘化钾在临床上主要用于补碘、祛痰、防治单纯性甲状腺肿及甲状腺功能亢进症手术前准备等。近年来碘化钾在临床应用不断扩大,广泛用于皮肤科、眼科、关节炎、铅性肾病及乳

腺增生等疾病的治疗,取得了满意效果<sup>[1]</sup>。碘化钾是极易溶于水的无机盐,具有引湿性,在空气中易氧化,有光敏性及湿不稳定性<sup>[2]</sup>。其溶液剂和普通片剂由于药物溶出快、黏膜刺激性

\*\*\*\*\*

coupling with novel multiphoton excited fluorescence detection[J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1162(2):149.  
[6] Olivier JC, Huertas R, Lee HJ, *et al.* Synthesis of pegylated immunonanoparticles[J]. *Pharm Res*, 2002, 19(8):1137.  
[7] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 770-774.  
[8] Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2):54.  
[9] Discher DE, Ortiz V, Srinivas G, *et al.* Emerging applications of polymersomes in delivery: from molecular dynamics to shrinkage of tumors[J]. *Prog Polym Sci*, 2007,

32(8/9):838.  
[10] Mohammed AR, Bramwell VW, Kirby DJ, *et al.* Increased potential of a cationic liposome-based delivery system: enhancing stability and sustained immunological activity in pre-clinical development[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76(3):404.  
[11] Wieber A, Selzer T, Kreuter J. Physico-chemical characterization of cationic DOTAP liposomes as drug delivery system for a hydrophilic decapeptide before and after freeze-drying[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(2):358.

\* 主管药师。研究方向:医院药学与医院制剂。E-mail:321973499@qq.com

(收稿日期:2015-02-01 修回日期:2015-03-17)  
(编辑:邹丽娟)

大,需频繁给药,并且口服给药对于婴儿、老年人或胃肠道手术切除等特殊患者的依从性较差,因此将其制备成经皮给药制剂具有非常大的优势。本研究将碘化钾制备成W/O型碘化钾微乳,并对其理化特征和透皮吸收效果进行了研究,为含碘药物新型制剂的研究、开发及临床应用提供了试验基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-1601PC型紫外分光光度计(日本岛津公司);透皮扩散试验仪及改进的扩散池(上海锴凯科技贸易有限公司);3000HS型激光粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);H27650型透射电子显微镜(日本日立公司);高速离心机(上海市离心机厂研究所);PHS-2型酸度计(上海第二分析仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

碘化钾原料药(华阴市锦前程药业有限公司,批号:20091127,纯度:98.5%);10%碘化钾溶液(天佑医院制剂室自制,批号:20140925);丙二醇单辛酸酯(Capryol 90,法国Gattefosse公司,批号:58748-27);肉豆蔻异丙酯(IPM,海盐县精细化工有限公司,批号:20100419,药用级);月桂山梨坦-聚山梨酯80(天津基准化学试剂有限公司,批号:20120907、20120510,注射级);OP乳化剂(烷基酚与环氧乙烷的缩合物,宜兴市化学试剂厂,批号:20111211,药用级);异丙醇、正丁醇、乙醇(武汉恒成化工有限公司,药用级);油酸乙酯(中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20110420,药用级);水为蒸馏水。

### 1.3 动物

昆明种小鼠,♂,体质量18~22g,由湖北省实验动物研究中心提供,动物使用合格证号为SCXK(鄂)2010-0003。

## 2 方法与结果

### 2.1 碘化钾溶解度的测定

碘化钾在水中易溶,将过量的碘化钾分别置于10ml的油相Capryol 90、IPM、油酸乙酯和乳化剂(SA)月桂山梨坦-聚山梨酯80、OP乳化剂、乙醇、异丙醇、正丁醇中,涡旋0.5h混匀,37℃振荡24h达平衡。以5000 r/min(离心半径15mm,下同)离心10min,取上清液经0.5μm微孔滤膜滤过,用乙醇稀释适宜倍数后,用分光光度法测定碘化钾的吸光度,计算碘化钾的溶解度。结果,在上述溶剂中的碘化钾溶解度依次为(2.2±0.7)、(1.7±0.4)、(1.9±0.4)、(12.5±2.2)、(5.3±1.0)、(3.6±0.7)、(20.1±2.7)、(15.2±2.3)、(7.7±1.8)mg/ml,表明碘化钾在3种油相中几乎不溶,在各SA中有一定的溶解度。

### 2.2 乳化剂与助乳化剂比例的确定

选用月桂山梨坦为SA、乙醇为助乳化剂(COSA),采用加水滴定法绘制伪三元相图确定两者的比例( $K_m$ )。在具塞的三角烧瓶中,先加入一定比例(3:1、2:1、1:1、1:2, m/m)的SA与COSA,搅拌使混合溶解,再加入一定量的油相Capryol 90,使成为混合液,再在不断振摇下逐滴加入蒸馏水,同时不停振摇使各组分混合均匀,记下系统的状态变化(由清至浊或由浊至清)情况。伪三元相图中曲线的右边为微乳液区域(ME)。SA与COSA不同比例的伪三元相图见图1。

由图1可知,月桂山梨坦与乙醇的 $K_m$ 值应选择1:1,此时ME最大。

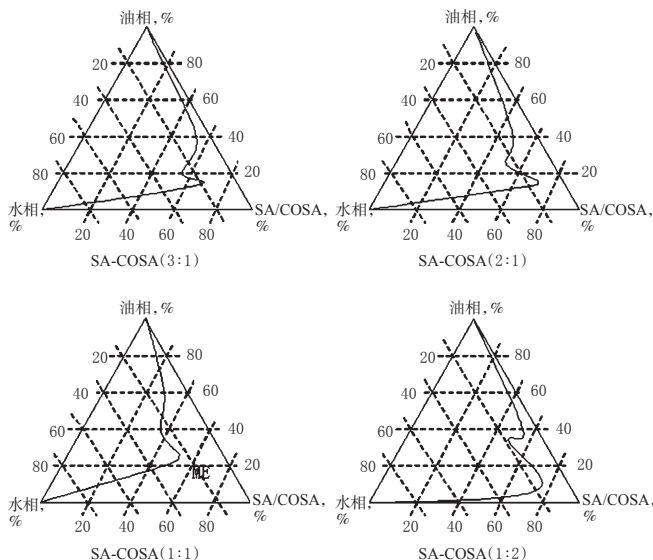


图1 SA与COSA不同比例的伪三元相图

Fig 1 Pseudo-ternary phase diagrams with different ratio of SA and COSA

### 2.3 不同COSA对ME的影响

按“2.2”项下方法,分别以乙醇、异丙醇、正丁醇为COSA,  $K_m$ 为1:1,绘制伪三元相图,结果见图2。

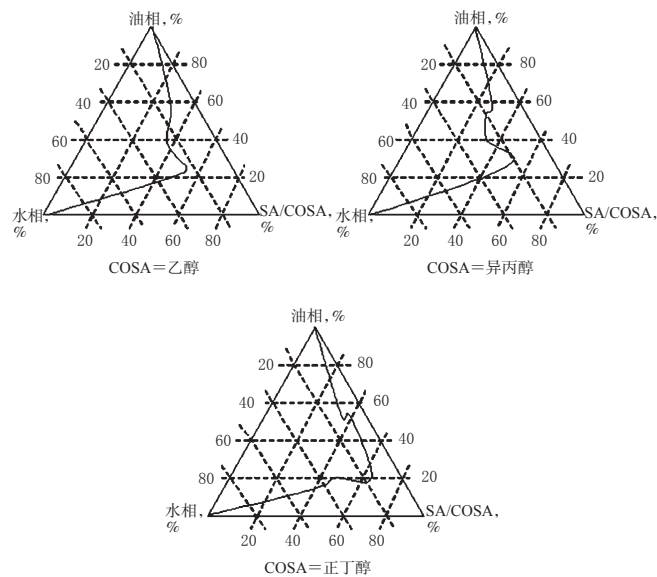


图2 不同COSA的伪三元相图

Fig 2 Pseudo-ternary phase diagrams with different COSA

由图2可知,3种醇类COSA的伪三元相图有明显区别,以月桂山梨坦为SA、不同醇类COSA所形成的ME由大至小依次为异丙醇≈乙醇>正丁醇。考虑到药用要求,笔者选用乙醇作为COSA。

### 2.4 不同油相对ME的影响

按“2.2”项下方法,分别以Capryol 90、IPM、油酸乙酯为油相,绘制伪三元相图,结果见图3。

由图3可知,油相为Capryol 90时ME最大,含水量最多,也最为稳定,这可能与油相分子的体积大小相关。IPM和油酸乙酯分子因为碳链较Capryol 90长,分子的柔顺性较差,分子

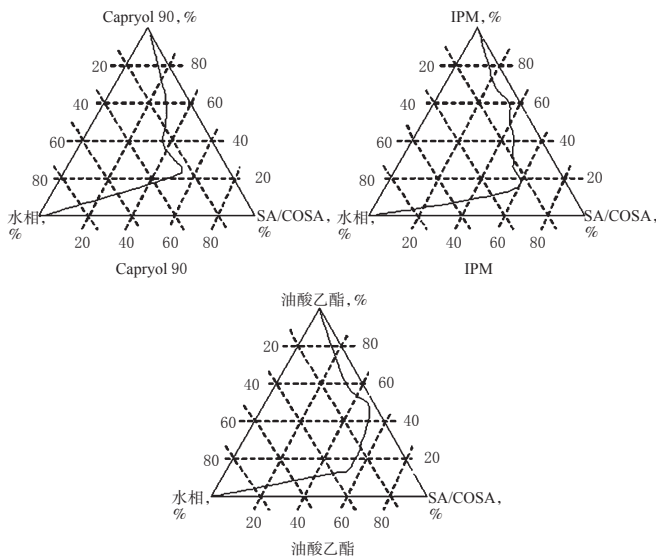


图3 不同油相的伪三元相图

Fig 3 Pseudo-ternary phase diagrams with different oil phase

体积明显大于 Capryol 90, 所以含有这两种油相的体系容纳水的能力均小于以 Capryol 90 为油相的体系。因此油相选用 Capryol 90。

### 2.5 处方比例优化

碘化钾易溶于水, 以不同量的碘化钾水溶液为水相、以月桂山梨坦为 SA、乙醇为 COSA、Capryol 90 为油相, 于磁力搅拌下乳化。以微乳的增溶水量、pH、乳粒粒径 (3000HS 型激光粒度分析仪测定)、外观为指标, 考察不同比例微乳处方的乳化情况, 结果见表 1。

表 1 各处方碘化钾微乳的 pH、含量、外观比较

Fig 1 Comparison of pH, content and appearance of KI microemulsion with each formulation

处方	微乳各相的比例(m/m), %				碘化钾, g/ml	pH	粒径, nm	外观
	水	月桂山梨坦	乙醇	Capryol 90				
1	5	38	38	19	0.05	5.68	0.49±0.09	澄清、透明、略带乳光
2	10	36	36	18	0.05	5.60	1.07±0.10	澄清、透明、略带乳光
3	15	34	34	17	0.05	5.40	2.19±0.14	澄清、透明、略带乳光
4	20	32	32	16	0.10	5.15	4.10±0.17	澄清、透明、略带乳光
5	23	30.8	30.8	15.4	0.10	4.87	4.25±0.20	澄清、透明、略带乳光

由表 1 可知, 各比例处方均能形成微乳, pH 变化不大, 微乳粒径大小均符合要求。综合考虑毒副作用、增溶水量和碘化钾含量, 以 SA 和 COSA 用量较小、碘化钾含量和含水量较高的处方 5 较为适宜。按处方 5 制备碘化钾微乳, 透射电镜观察其外观形态, 结果微乳乳滴呈圆球形, 大小均匀无粘连。

### 2.6 碘化钾微乳的制备

首先将月桂山梨坦 (30.8 g)、乙醇 (30.8 g) 和 Capryol 90 (15.4 g) 混合均匀, 然后加入碘化钾溶液 (10.0 g 溶于适量蒸馏水) 中, 1 000 r/min 搅拌至成为均匀液体, 加入蒸馏水至 100.0 g, 1 000 r/min 搅拌至成为微乳液。

### 2.7 含量测定<sup>[3]</sup>

2.7.1 测定波长的选择 制备 8 μg/ml 的碘化钾溶液, 以水为空白在 200~400 nm 波长处采用分光光度法进行扫描。结果显示, 碘化钾在 226 nm 波长处有最大吸收峰。另取不含碘化

钾的空白微乳, 破乳后加 6 倍水稀释, 于 226 nm 波长处进行扫描, 结果无吸收现象, 表明空白微乳不干扰碘化钾的含量测定。故选用 (226 ± 1) nm 作为碘化钾含量的测定波长。

2.7.2 标准曲线的制备 精密称取碘化钾约 50 mg, 置于 100 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀后用作贮备液; 精密吸取贮备液 0.8、1.2、1.6、2.0、2.4 ml, 分别置于 100 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀。以水为空白, 在 (226 ± 1) nm 波长处测定吸光度。以吸光度 (A) 为纵坐标、质量浓度 (c) 为横坐标进行回归分析, 得回归方程为  $A=0.0813c+0.0129$  ( $r=0.9995$ )。结果表明, 碘化钾在 4~12 μg/ml 质量浓度范围内与其吸光度线性关系良好。

2.7.3 回收率试验 采用加样回收率试验方法。精密吸取已知含量的微乳溶液 0.5 ml, 置于 100 ml 量瓶中, 破乳后分别按 80%、100%、120% 的比例精密加入碘化钾适量, 加水至刻度, 摇匀, 测定吸光度。结果回收率分别为 97.85%、97.41%、99.07%, RSD 分别为 0.62%、0.59%、0.79%; 平均回收率为 98.11%, RSD 为 0.7% ( $n=3$ )。

2.7.4 重复性试验 取同一批样品, 制备供试品溶液 6 份, 测定吸光度。结果碘化钾的平均含量为 97.68%, RSD 为 0.83% ( $n=6$ ), 表明方法重复性好。

2.7.5 样品含量测定 精密量取碘化钾微乳 1 ml, 置于 100 ml 量瓶中, 破乳后加水稀释至刻度, 摇匀后精密量取 0.8 ml, 置于 100 ml 量瓶中, 加水至刻度, 经 0.5 μm 微孔滤膜滤过, 在 (226 ± 1) nm 波长处测定吸光度, 计算碘化钾含量。结果 3 批样品含量分别为标示量的 96.86%、97.75%、97.21% ( $n=6$ )。

### 2.8 体外经皮渗透试验<sup>[4]</sup>

取小鼠, 断颈处死, 剃净腹部体毛, 取无损伤皮肤, 除去皮下脂肪, 用生理盐水冲洗皮肤内表面。将皮肤固定在扩散池的供给池和接收池之间, 角质层朝上, 接收液为 0.9% 的生理盐水溶液 (接收池体积为 17.2 ml, 透过面积为 2.83 cm<sup>2</sup>), 释放液为药液 1 ml。供给池分别加入 5%、10% 碘化钾微乳与 5% 碘化钾溶液, 并将装置置于 (32 ± 0.5) °C 恒温水浴中, 300 r/min 搅拌, 分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 2 ml, 同时补加等温等量的新鲜接收液。样品用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液 1 ml 进行含量测定, 并按公式计算碘化钾单位面积的累积渗透量 ( $Q_n$ , mg/cm<sup>2</sup>)。

$$Q_n = (c_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} c_i \times V) / S$$

式中,  $c_n$  表示第  $n$  个取样点测得的浓度,  $c_i$  表示第  $i$  个取样点测得的质量浓度,  $V_0$  表示接收池的体积,  $V$  表示每次取样的体积,  $S$  表示释药面积。3 种碘化钾样品的渗透曲线图见图 4。

由图 4 可知, 5% 碘化钾微乳的  $Q_n$  低于 10% 碘化钾微乳, 但在 24 h 内 2 种微乳的  $Q_n$  是溶液剂的数倍, 这与微乳与皮肤角质层的相互作用改变了角质层的屏障性能, 使药物从角质层进入真皮层的速率和渗透量增加相符合<sup>[5]</sup>。

同时, 5% 和 10% 碘化钾微乳的  $Q_n$  与渗透时间 ( $t$ ) 有较好的线性关系, 分别以  $Q_n$  对  $t$  进行回归分析, 得回归方程分别为  $Q_n=85.36t+19.27$  ( $r=0.9963$ )、 $Q_n=116.05t+37.54$  ( $r=0.9935$ ), 碘化钾微乳及其水溶液的渗透系数见表 2。

由表 2 可知, 与 5% 碘化钾微乳比较, 10% 碘化钾微乳的  $Q_{24h}$  较高; 与 5% 碘化钾溶液比较, 5% 碘化钾微乳的  $Q_{24h}$  较高。

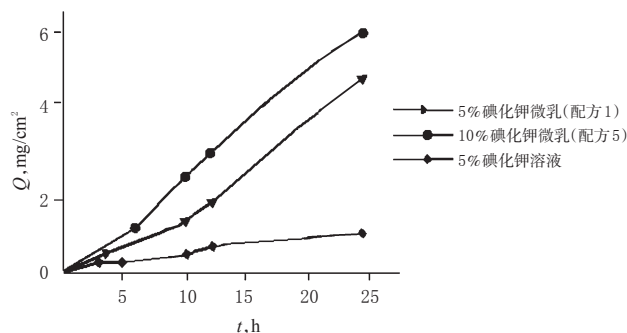


图4 3种碘化钾样品的渗透曲线图

Fig 4 Percutaneous permeation curve diagrams of 3 kinds of KI samples

表2 3种碘化钾样品的渗透系数(n=6)

Tab 2 Permeability coefficient of 3 kinds of KI samples (n=6)

样品	渗透系数,mg/(cm <sup>2</sup> ·h)	Q <sub>24h</sub> ,mg/cm <sup>2</sup>
5%碘化钾微乳	85.36±4.62	5.40±0.28
10%碘化钾微乳	116.05±9.65	8.75±0.42
5%碘化钾溶液	7.52±2.33	2.12±0.20

## 2.9 加速稳定性试验

2.9.1 离心分离试验 取10%碘化钾微乳2 ml,置于离心管中,在13 000 r/min离心30 min,观察微乳外观。结果微乳未发生分离,无沉淀和混浊现象产生。

2.9.2 热稳定性试验 取3批10%碘化钾微乳各20 ml,置于密封的小瓶内,于40℃室内贮存4周,观察外观,并分别于0、1、2、3、4周测定其pH和占标示量百分含量,结果见表3。

表3 10%碘化钾微乳的稳定性试验结果

Tab 3 Results of stability test of 10% KI microemulsion

时间,周	pH	占标示量百分含量,%	外观
0	5.35	97.66	未出现分离、沉淀和混浊
1	5.40	98.15	未出现分离、沉淀和混浊
2	5.22	97.41	未出现分离、沉淀和混浊
3	5.30	96.83	未出现分离、沉淀和混浊
4	5.39	96.52	未出现分离、沉淀和混浊

由表3可知,随着时间的延长,碘化钾微乳的pH及占标示量百分量均无明显改变,亦未见分层、絮凝和破乳现象出现,说明碘化钾微乳在室温条件下贮藏比较稳定。

## 3 讨论

O/W型微乳多作为亲脂性、难溶性药物的透皮促渗载体;而W/O型微乳因为具有增加亲水性、难渗透药物与角质层的相容性,改变脂质双分子结构,减少粒径及易通过皮肤毛囊孔等性质<sup>[6]</sup>,成为可能解决水溶性药物经皮渗透问题的一个新的途径。而且W/O型微乳作为药物载体具有以下优点:热力学稳定,易于制备和保存;可延长水溶性药物的释放时间而起到

缓释作用;促进药物的吸收,避免首关效应,可提高药物的生物利用度;对于易水解的药物,能起到稳定作用<sup>[7]</sup>。

本研究5组碘化钾微乳处方中,处方5的Q<sub>n</sub>明显大于处方1,是碘化钾溶液剂的数倍。这表明提高W/O型微乳体系中的含水量可使微乳系统更加适用于作为亲水性药物透皮吸收的促渗载体,因为含水量增加将有利于增加水溶性药物的溶解量,使其能维持更长时间的透皮渗透浓度梯度;同时体系含水量增加可以提高角质层水化程度,打开皮肤的通路,也能促进药物的吸收。因此,本文应用伪三元相图,比较了几种油相、SA、COSA和不同的K<sub>m</sub>,并进行了小鼠离体皮肤的透皮试验,以碘化钾一定时间内的渗透量为指标,进一步优化设计微乳处方,研究微乳透皮的影响因素,为皮肤渗透性差的水溶性药物提供促渗载体。

药用微乳处方设计的原则是组分应符合药用要求,这就使组分的选择受到了限制。在考察不同的醇作为COSA对微乳产生的影响的试验中,由于乙醇具有药用规格并且易于购买,且在相同比例时,微乳包水量为异丙醇>乙醇>正丁醇,因此碘化钾微乳最终选用了乙醇作为COSA。同时,油相为Capryol 90时,ME最大,含水量最多,也最为稳定。

本文通过伪三元相图和经皮渗透试验筛选了碘化钾微乳处方,从含量、微乳粒径、pH和稳定性方面进行了质量评价,并考察了透皮吸收效果。结果表明,本研究所制备的W/O型碘化钾微乳促进了碘化钾的透皮吸收,并且显示出持续、延时的转运特点,可延长药物的作用时间。

## 参考文献

- [1] 董文燊,瞿发林.碘化钾制剂的临床新用途[J].药学与临床研究,2010,18(5):462.
- [2] 方平飞,吴治均,赵绪元,等.碘化钾蜡质骨架缓释片的包衣工艺优化及稳定性考察[J].中南药学,2010,8(1):24.
- [3] 伦新强.紫外分光光度法测定碘化钾溶液的含量[J].中国药师,2004,7(6):480.
- [4] 洪怡,丁莉,冯先华,等.碘酊和聚维酮碘溶液的离体小鼠透皮吸收率及在豚鼠兔甲状腺指标的比较[J].中国药房,2013,24(5):419.
- [5] 刘芳,肖衍宇,平其能,等.以油包水型微乳为载体促进氟尿嘧啶的经皮渗透[J].药学报,2009,44(5):540.
- [6] Wu HL, Ramachandran C, Weiner ND. Topical transport of hydrophilic compounds using water-in-oil nanoemulsions[J]. Int J Pharm, 2001, 220(1/2):63.
- [7] 杨蕊,苏乐群,黄欣.微乳在药剂学中的研究进展及应用[J].中国医院药学杂志,2007,27(8):1141.

(收稿日期:2014-11-06 修回日期:2014-12-02)

(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