

丁香酚透皮吸收的研究进展^Δ

孙晓彤^{1,2*}, 刘善新^{2#}, 苏 韶², 邵 新², 王 平², 胡晓飞^{1,2} (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1579-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.46

摘要 目的: 了解丁香酚透皮吸收的研究进展, 为其临床应用提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对丁香酚透皮给药的特性、透皮吸收的影响因素及透皮给药的方法等研究进行归纳和总结。结果: 丁香酚具有一定的透皮性能, 其透皮吸收的影响因素包括透皮吸收促透剂、基质的性质和药粉粒径等, 其透皮给药的方法包括制成纳米乳给药、环糊精包含的凝胶剂给药及穴位给药等。结论: 选择合适的基质、透皮吸收促透剂、透皮给药方法对丁香酚的透皮吸收具有重要意义。

关键词 丁香酚; 透皮吸收; 透皮给药

丁香酚是丁香及丁香罗勒油的主要成分, 作为一种天然香料, 具有解热、镇痛、抗炎、抗氧化、抑制花生四烯酸代谢、抗血小板聚集、抗血栓形成等药理活性^[1-9], 临床常用于镇痛、麻醉、抗炎等方面^[9]。丁香酚等苯丙醇类清除一氧化氮(NO)自

由基的活性较好, 提示其对NO诱导的肿瘤有抑制作用^[1]。丁香酚有优良的透皮吸收促进作用, 可发挥促参与治疗的双重功效。透皮给药系统(Transdermal drug delivery system, TDDS)或称透皮吸收系统(Trandermal therapeutic system,

能中和反应中生成的溴化氢, 阻止反应向逆反应进行, 使VPA酯化完全, 同时还可改善色谱峰峰形。

综上所述, 笔者归纳和总结了不同柱前衍生化HPLC法在测定VPA血药浓度中的色谱条件和衍生化条件, 结果显示柱前衍生化HPLC法测定VPA血药浓度的衍生化试剂主要为2-溴-对硝基苯乙酮和2-溴苯乙酮, 酸化试剂主要为硫酸, 反应用三乙胺催化, 反应温度大多为50℃, 反应产物多用环己烷提取; 色谱分离多用甲醇-水体系, 内标大多选用环己烷羧酸。建议以此为基础, 为VPA安全使用时的血药浓度监测建立更快、更准确、更稳定的新方法。

参考文献

[1] 王佳庆, 王莉文, 赵志刚. 4城市2011—2013年抗癫痫类药物使用情况的分析与比较[J]. 药品评价, 2014, 11(18): 24.
[2] Hospira Inc. Depacon valproate sodium for intravenous injection[EB/OL]. [2015-08-15]http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020593s0321b1.pdf.2015.
[3] 鞠永静. 1692例抗癫痫药物血药浓度监测结果与分析[J]. 药品评价, 2014, 11(18): 33.
[4] Lin WW, Jiao Z, Wang CL, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(1): 76.
[5] 张伟东, 马金秋, 王娜. RP-HPLC法测定人血清中丙戊酸浓度及在癫痫患儿中的应用[J]. 中国药房, 2013, 24(18): 1673.
[6] 李炳东. 柱前衍生化HPLC法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国美容医学, 2012, 21(12): 195.

[7] 周莉华, 涂琼, 梅步云. HPLC法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国药房, 2011, 22(26): 2441.
[8] 李文艳, 彭梅. HPLC测定人血浆中丙戊酸钠的浓度[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, 54(7): 22.
[9] 袁孔现, 毛名扬, 詹三华. HPLC测定血清中丙戊酸浓度质控方法的研究[J]. 河北医药, 2015, 37(4): 613.
[10] 胡伟, 张婷, 吴永畅, 等. 柱前衍生-超高效液相色谱法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国临床药学杂志, 2013, 22(6): 342.
[11] 杨春兰, 方会慧, 夏泉, 等. 柱前衍生化-HPLC法测定患者体内丙戊酸钠的血药浓度[J]. 安徽医药, 2011, 15(11): 1352.
[12] 张志国, 雷力力, 李冬, 等. HPLC法测定丙戊酸钠血药浓度的衍生化影响因素考察[J]. 中国药房, 2010, 21(34): 3204.
[13] 段自峰, 王法财, 沈炳香, 等. HPLC法测定患者丙戊酸钠血药浓度[J]. 海峡药学, 2014, 26(6): 152.
[14] 胡琳. 高效液相色谱法测定丙戊酸钠的血药浓度[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 16.
[15] 汪宝军, 胡庭杰. 柱前衍生高效液相色谱法测定人血清中丙戊酸钠浓度[J]. 齐鲁药事, 2010, 29(11): 664.
[16] 陈艳, 袁君, 王晓娟, 等. 柱前衍生HPLC法测定丙戊酸钠的血药浓度及其临床应用[J]. 安徽医药, 2010, 14(3): 289.
[17] 邹小琴, 毛桂福, 钟小斌, 等. 衍生化-HPLC法测定人血清中丙戊酸浓度[J]. 中国当代医药, 2012, 19(23): 94.
[18] Chen ZJ, Wang XD, Wang HS, et al. Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in Chinese patients with epilepsy[J]. Seizure, 2012, 21(2): 110.
[19] 付翠香, 王军, 郑京胜. 柱前衍生HPLC法测定丙戊酸钠的血药浓度[J]. 海峡药学, 2008, 20(9): 110.

Δ 基金项目: 山东省自主创新成果转化重大专项(No.2012ZHZX1C0405); 山东省中医药科技发展计划项目(No.2011-167)

* 硕士研究生。研究方向: 中药新剂型与新制剂。电话: 0531-82949813。E-mail: 15864026362@163.com

通信作者: 研究员, 硕士。研究方向: 中药新剂型与新制剂。电话: 0531-82949813。E-mail: liushanxin66@163.com

(收稿日期: 2015-09-01 修回日期: 2015-11-04)

(编辑: 陶婷婷)

TTS),是指能促进具有治疗剂量的药物透过皮肤,进入体循环发挥系统作用的控释药物系统。TTS可避免胃肠道pH值、酶、食物及药物相互作用引起的胃肠道吸收困难,避免首关效应,避免注射给药带来的不便,延长单次给药后的治疗时间,通过药物贮库和控释特性控制半衰期短的药物的治疗时间(撕下即可中止用药),还可用于紧急情况下无应答、无知觉的昏迷患者。TTS是现代药剂学研究的热点,但应综合考虑各种相关因素,选择合适的药物和辅料配合完成。本文拟就丁香酚透皮吸收的研究作一综述,为其临床应用提供参考。

1 丁香酚透皮给药的特性

Fischer IU等^[9]的研究纳入6名肝/肾功能正常的受试者,口服含有50 mg丁香酚的胶囊,每隔固定时间检测受试者血清、胆汁以及尿液等相关指标,结果显示在血清和胆汁中无丁香酚,尿液中仅有<0.1%的丁香酚,提示丁香酚的肝脏首关效应明显。目前,丁香酚制剂多为水剂、凝胶剂、酊剂、乳剂等类型,促渗透效果不佳,稳定性较差^[7]。丁香酚极性小,几乎不溶于水,与乙醇、三氯甲烷、乙醚及石油醚等可混溶,相对分子质量为164,熔点为-9.2~-9.1℃,容易通过角质层,透过率高^[9-10]。杨晓宁等^[8]采用立式Franz扩散池法测试丁桂儿脐贴的体外透皮吸收数据,丁香酚、桂皮醛、胡椒碱的透皮时滞分别为0.07、0.41、2.36 h,透皮速率依次为49.91、2.65、0.40 μg/(cm²·h)。丁香酚释放速度快、时滞短,体外透皮渗透符合零级动力学过程,自身具有良好的透皮性能,适合将其制备成透皮剂型^[9-11]。张京^[12]的研究显示,丁香挥发油在离体大鼠及婴儿皮肤中有良好的透皮性能,透皮速率常数分别为754.0和533.2,与浓度正相关,随浓度增加而提高。丁香酚具有挥发性,可随水蒸气蒸馏而不被破坏;对皮肤有中度的刺激性,影响其临床使用^[1]。

2 丁香酚透皮吸收的影响因素

2.1 透皮吸收促透剂(PE)

2.1.1 氮酮 氮酮是无色、无味的液体,熔点为-7℃,脂水分配系数约为6.2,能与多数有机溶剂兼容,其毒性、对皮肤的刺激性及药理活性均较低,是较好的PE^[13];主要通过增加类脂骨架无序性来增加皮肤的非均匀性,从而打开新的渗透途径促进药物吸收^[14]。潘慧莹等^[15]采用改良Franz扩散池法探讨了氮酮对双丁香儿脐贴中丁香酚透皮吸收的影响,结果显示氮酮对丁香酚有一定的促透效果。何群等^[16]研究发现,不同比例的氮酮对药物的透皮机制、透皮总量、透皮速度等影响较大,需要进一步研究来确定氮酮的使用浓度。毛林燕等^[17]选取经丁香酚含量测定的哮喘巴布膏4份,除1份不加氮酮外,其余3份分别加入不同量氮酮(1.0%、1.5%、2%),采用改良Franz扩散池法进行透皮吸收试验,结果4份样品中丁香酚的累积渗透量均在12 h基本达到或接近最高透出量,分别为50.27%、63.76%、65.86%、60.62%,提示氮酮在哮喘巴布膏中对丁香酚的透皮吸收具有促进作用。

2.1.2 挥发性成分 Gao S等^[18]研究发现植物挥发油具有促进透皮吸收的作用。挥发性成分作为PE的研究逐渐得到重视。冰片、樟脑等中药对药物的透皮吸收具有促进作用,并有止痛、镇痛、杀菌、消炎等功效。黎迎等^[19]通过考察复方南星止痛凝胶膏剂的体外透皮情况,发现水杨酸甲酯能促进丁香酚的经皮渗透,其促渗机制可能为增加皮肤的类脂流动性,使脂质分子层产生扭转效应,形成微孔,增加药物通过角质层的渗透

性。Schmitt S等^[20]通过Franz扩散池法进行透皮吸收试验,不加入柠檬烯时丁香酚的渗透系数为 $2.46 \times 10^{-5} \sim 2.77 \times 10^{-5}$,加入柠檬烯时丁香酚的渗透系数为 $2.34 \times 10^{-4} \sim 5.40 \times 10^{-4}$,提示柠檬烯对丁香酚的渗透有增强作用。

2.1.3 二甲基亚砜 二甲基亚砜是使用较早的一种PE,其促进透皮吸收作用可能与其溶剂型有关,可使皮肤角质细胞内蛋白质变性,破坏角质层细胞间脂质的有序排列,脱去角质层脂质、脂蛋白,增强药物的渗透作用^[21]。吴泽民等^[22]的研究发现,加入二甲基亚砜的痛经贴中,丁香酚的透皮吸收量明显增加,说明二甲基亚砜起到了一定的透皮吸收促进作用。二甲基亚砜有异味,且在制剂中有效用量大,在较大浓度下会对皮肤产生一定的刺激性及毒性,使其应用受到限制^[23]。

2.2 基质

基质的性质影响到药物的释放、透过及吸收。黎迎等^[24]比较了溶剂型压敏胶贴剂和乳液型压敏胶贴剂两种基质的复方南星止痛膏中丁香酚的体外释放情况,结果显示乳液型压敏胶贴剂的基质更有利于复方南星止痛膏中丁香酚的体外释放。这提示药物的释放与基质性质有关,药物与基质的相容性越大,从基质中释放出来的药物就越少。丁香酚在溶剂型压敏胶中相容性较好,导致其释放量低。因此,在选择基质时,基质对药物的亲和力需适度。

2.3 药粉粒径

药物的透皮吸收受药物颗粒大小的影响,颗粒直径越小,则越有利于药物的透皮吸收^[14]。袁红宇等^[25]采用Franz扩散池法研究了超细粉体技术对小儿腹泻外敷凝胶中丁香酚透皮吸收的影响,结果显示超细凝胶较普通凝胶中丁香酚的渗透时滞缩短、透皮时间加快。这表明药材超细化后制成凝胶剂,可以促进有效成分的释放,加快药物的透皮吸收,提高生物利用度。

3 丁香酚透皮给药的方法

药物的透皮吸收过程分为药物的释放、透过以及吸收进入血液循环3个过程。丁香酚具有一定的透皮作用,选择合理的透皮给药方法对改善其透皮吸收具有重要意义。

3.1 纳米乳

纳米乳由水、油、大量表面活性剂及助表面活性剂组成,能自发形成透明或半透明的分散体系,是一种新型载药系统^[26]。纳米乳药物从纳米乳中析出后被透皮吸收,可增加角质层和脂质双层的流动性,破坏角质层水性通道等,使纳米乳更易透过角质层,以完整的结构经毛囊被人体吸收,然后药物再从纳米乳中析出后被吸收。

阳卫超^[27]的研究显示,纳米乳对丁香酚具有一定的促进透皮吸收作用。张佳佳等^[7]以脂肪醇聚氧乙烯醚(AEO)为该微乳剂的乳化剂,1,2-丙二醇为辅助剂,薄荷油兼作油相,乳化剂与助乳化剂的质量比为2:1,35℃以下快速搅拌,制备成复方丁香微乳。该微乳可迅速穿透角质层,3.5 h后达到稳态浓度。

3.2 环糊精包合的凝胶剂

各种不同的活性分子被β-环糊精包合后,用于透皮吸收制剂时能改善药物的透皮吸收性能。环糊精将挥发油包合后能使药物的渗透时滞延长^[28]。袁红宇等^[29]通过改良Frans体外扩散池法比较了挥发油直接入药和β-环糊精包合入药的两种小儿腹泻外敷凝胶的透皮吸收过程,结果两者的渗透时滞分别为(0.432±0.361)和(1.143±0.185) h,12 h内的透皮吸收率分

别为(27.43±6.75)%和(21.75±3.74)%。这提示β-环糊精包合后入药的凝胶渗透时滞明显延长、透皮吸收率明显降低,表明其具有明显的缓释效应。

3.3 穴位给药

穴位透皮给药是利用药物对穴位的刺激作用和药理机制,达到调整机体和治疗疾病的中医外治方法^[19]。经穴位给药较周围皮肤给药有阻抗低、电位高、电容大的电学特性和特异的声学、热学等优势,对药物具有外敏性和叠加放大效应。任武贤等^[11]的体外透皮吸收试验表明,丁桂儿脐贴中的丁香酚经皮渗透良好。该药在神阙穴给药,此穴位表皮层薄、脐下无脂肪组织、屏障功能最弱、穴位周围的静脉网与神经分布丰富,更有利于丁香酚的穿透与吸收。

4 结语

近年来,中药TTS的研究取得较大进展。通过对丁香酚的药物吸收机制、透皮剂型、PE、基质等影响透皮吸收的因素进行分析,借鉴现代透皮吸收的手段与方法,选择合适的基质、PE、透皮给药方法对丁香酚的透皮吸收具有重要意义。随着药物透皮机制的进一步确定,新材料、新技术和新设备的不断发展,促渗透方法也取得了较大进展,将使更多药物开发制成透皮制剂成为可能。

参考文献

[1] 彭宅彪,张琼光,代虹健,等.丁香酚的药理学研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(10):2 079.

[2] 邱电,张魁华,方炳虎.丁香酚的药理作用[J].动物医学进展,2007,28(8):101.

[3] 张环,陈欣,何家俊.丁香油药理作用及在口腔护理产品中的应用[J].口腔护理用品工业,2009,19(5):23.

[4] 赵秀丽,陈大为,乔明曦,等.布洛芬丁香酚酯微乳的镇痛作用及大鼠体内药动学研究[J].中国新药杂志,2007,16(15):1 178.

[5] 孔晓军,刘希望,李剑勇,等.丁香酚的药理学作用研究进展[J].湖北农业科学,2013,52(3):508.

[6] Fischer IU, Dengler HJ. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for the determination of eugenol in body fluids[J]. *J Chromatogr*, 1990, 525(2):369.

[7] 张佳佳,崔山风,汤晓蕾.复方丁香微乳的制备工艺及体外经皮渗透性研究[J].中药材,2007,30(12):1 608.

[8] 杨晓宁,禹玉洪,郝东方,等.丁桂儿脐贴体外透皮特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(9):9.

[9] 尹兴斌,倪健,沈小春.儿泻康贴膜中丁香酚与桂皮醛体外透过特性研究[J].中成药,2011,33(8):1 330.

[10] Shen Q, Li W, Li W. The effect of clove oil on the transdermal delivery of ibuprofen in the rabbit by in vitro and in vivo methods[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(12): 1 369.

[11] 任武贤,许振江,汤柯,等.丁桂儿脐贴治疗小儿腹泻腹痛的研究[C]//2009全国中药创新与研究论坛学术论文集.

北京:中华中医药学会中药制剂分会,2009:12-16.

[12] 张京.当归、丁香挥发油透皮特性及促透皮吸收作用研究[D].西安:第四军医大学,2009.

[13] 侯雪梅,李国栋,李卫华.化学促渗剂及其机理的探讨[J].上海医药,2008,29(5):231.

[14] 祁荣,贺锐锐,李博彧,等.经皮给药系统研究新进展[J].中医外治杂志,2007,16(1):3.

[15] 潘慧莹,隋金婷,张蓓,等.氮酮对双丁香儿脐贴中原儿茶酸和丁香酚透皮吸收的影响[J].中医药信息,2011,28(1):92.

[16] 何群,邓桂明,杨广民,等.咳喘穴位贴片透皮促进剂用量的筛选[J].中国药房,2007,18(9):658.

[17] 毛林燕,高家鉴,褚东宁.咳喘巴布膏的体外透皮实验研究[J].中国现代应用药学,2004,21(3):249.

[18] Gao S, Singh J. In vitro percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes[J]. *J Control Release*, 1998, 51(2):193.

[19] 黎迎,杜守颖,陆洋,等.复方南星止痛凝胶膏剂的透皮特性及水杨酸甲酯在其处方中的作用研究[J].中国中药杂志,2013,38(16):2 601.

[20] Schmitt S, Schaefer UF, Doebler L, et al. Cooperative interaction of monoterpenes and phenylpropanoids on the in vitro human skin permeation of complex composed essential oils[J]. *Planta Med*, 2009, 75(13):1 381.

[21] 刘广文,梁运霞,宋德花,等.氮酮、二甲基亚砷对中药软膏促透效果的比较研究[J].中国兽药杂志,2005,39(12):12.

[22] 吴泽民,王沛,李春子,等.痛经贴体外透皮吸收的研究[J].长春中医药大学学报,2012,28(1):153.

[23] 沈琦,徐莲英.透皮吸收促进剂的研究进展[J].中成药,1998,20(5):44.

[24] 黎迎,杜守颖,马勇,等.不同基质复方南星止痛贴剂中药物释放性能的研究[J].中国中药杂志,2013,38(16): 2 594.

[25] 袁红宇,欧宁,王静.超细粉体技术对小儿腹泻外敷凝胶透皮吸收的影响[C]//第八届中国药师周论文集.石家庄:2008年中国药学会学术年会,2008:5-8.

[26] 刘丽芳,张阳德.中药纳米乳研究进展[J].中医药导报,2010,16(8):112.

[27] 阳卫超.复方丁香酚纳米乳的研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2008.

[28] 冯鑫.挥发油促透作用适用性研究进展[J].中成药,2013, 35(1):157.

[29] 袁红宇,王静,张宏文,等.β-环糊精包合对小儿腹泻外敷凝胶透皮吸收的影响[J].中成药,2008,30(11):1 604.

(收稿日期:2015-05-28 修回日期:2016-01-29)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,欢迎投稿、订阅