

中药挥发油透皮吸收促进剂制剂技术的研究进展

陆姗姗¹, 赵玉荣¹, 姚俊宏², 任 略², 李 钰², 陈 军^{2,3*}

1. 南京中医药大学翰林学院, 江苏 南京 225300

2. 南京中医药大学药学院 药物制剂研究室, 江苏 南京 210023

3. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘 要: 经皮给药系统亟待解决的关键问题是提高药物的透皮吸收, 中药挥发油作为一大类性质优良的透皮吸收促进剂, 不仅能促进药物的透皮吸收, 对皮肤刺激性小, 而且还能起到一定的治疗效果, 与透皮吸收的药物产生协同作用, 但中药挥发油自身溶解度差, 还存在不稳定的问题。目前应用于挥发油透皮促渗的制剂技术包括贴剂、包合物、凝胶膏剂、凝胶剂、微乳等, 单独或组合使用能不同程度地增加挥发油的溶解度, 提高透皮促渗效果。对目前中药挥发油透皮促渗的制剂技术进行综述, 并对其今后的研究方向进行初步探讨。

关键词: 中药; 挥发油; 透皮吸收促进剂; 贴剂; 包合物; 凝胶膏剂; 凝胶剂; 微乳

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)10-2477-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.033

Preparation technology on essential oil from Chinese materia medica as penetration enhancers

LU Shan-shan¹, ZHAO Yu-rong¹, YAO Jun-hong², REN Lue², LI Yu², CHEN Jun^{2,3}

1. Hanlin College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 225300, China

2. Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: The critical problem to be solved in the study of transdermal drug delivery system is to improve the transdermal penetration of drugs through the skin. Most essential oils from Chinese material medica, considered as a large class of penetration enhancers, possess enhanced percutaneous absorption, minor skin irritation, certain therapeutic efficacy, and a synergistic effect with transdermal drugs. However, the essential oils have poor solubility and unstable problems. Some special preparations, including patch, clathrate, gel plasters, gels, microemulsion, and so on, can increase the solubility of the essential oils, improve the effect of permeability, and can significantly boost the stability of the essential oils. In this paper, the techniques of the related preparations on essential oil from Chinese materia medica should be reviewed, and the research direction of the later stage should be discussed.

Key words: Chinese materia medica; essential oils; penetration enhancers; patch; clathrate; gel plasters; gels; microemulsion

经皮给药是临床常见的给药方式, 具有避免首关效应、给药方便、血药浓度更加平稳、能够随时终止用药、安全性高等诸多优势, 但由于皮肤致密的角质层结构的存在, 大部分药物经皮吸收的生物利用度不能满足临床用药的需求, 只适用于小剂量的药物^[1]。因此, 改善药物的经皮吸收是经皮给药

系统研究亟待解决的关键科学问题。

应用透皮促渗剂即透皮吸收促进剂(penetration enhancers, PE)是目前改善经皮吸收最常用的手段, 其中中药挥发油是一大类重要的PE, 具有促渗作用强、安全性高和药效协同的优势^[1]。但中药挥发油成分溶解性差、稳定性低, 需要制剂技术加以解决。

收稿日期: 2017-10-13

基金项目: 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目(ZDXMHT-1-15); 江苏省中医药管理局科研专项(ZX2016D1); 江苏省大学生创新创业训练计划一般项目(201713981007Y); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(2014); 南京中医药大学中药学优势学科专项培育基金项目(2017)

作者简介: 陆姗姗(1989—), 助教, 硕士, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (0523)80639898 E-mail: shizhe_lu@163.com

***通信作者** 陈 军(1975—), 教授, 博士, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (025)85811769 E-mail: chenjun75@163.com

1 中药挥发油的透皮促渗作用

研究显示,常用的 135 种中药中有 34 种中药挥发油被作为 PE 应用,其中 21 种中药挥发油被报道能够透皮促渗 2 种以上化学成分^[1-2]。与现有的氮酮、二甲基亚砜等促渗剂相比,中药挥发油不仅透皮吸收促进作用强,对皮肤刺激小,而且还有一定的疗效,能够与透皮吸收的药物产生协同作用。王庆伟等^[3]研究结果显示不同浓度当归油对尼莫地平的体外经皮渗透均有显著的促进作用,其中 1.0%当归油组的稳态渗透速率为 $6.255 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,是对照组的 3.25 倍,可以作为尼莫地平经皮吸收制剂的促渗剂。此外,研究表明,不同浓度的当归挥发油对阿魏酸^[4]、白藜芦醇^[5]等均有促渗透作用。庞博等^[6]在实验中发现,含有 2%苍术油的丹皮酚溶液与对照组相比,透皮速率提高了 1.87 倍,表明苍术油对丹皮酚的透皮吸收具有明显的促进作用,可作为药物透皮吸收的促渗剂。白一岑等^[7]采用水蒸气蒸馏法提取分离得到石菖蒲油、肉豆蔻油和橘皮油,采用改良 Franz 扩散池法研究 3 种挥发油对雪上一枝蒿总碱经皮渗透的影响,结果显示 7%石菖蒲油、7%肉豆蔻油和 5%橘皮油均能促进雪上一枝蒿甲素的经皮渗透。

中药挥发油作为一大类性质优良的透皮吸收促进剂,能促进药物的透皮吸收、对皮肤刺激性小。兰颐^[8]选择表皮角质形成细胞 HaCaT 及真皮成纤维细胞 CCC-ESF-1 研究花椒油和薄荷油对皮肤的细胞毒性,结果显示与常用的化学促渗剂氮酮相比,花椒油和薄荷油对大鼠皮肤组织形态学没有显著改变,对皮肤刺激性和皮肤细胞毒性更低、安全性更高。同时,挥发油还能起到一定的治疗效果,与透皮吸收的药物产生协同作用。孙成考^[9]选取了具有理气止痛、祛风和芳香开窍作用的中药材防风、吴茱萸、云木香等 8 味中药挥发油,分别考察其对非甾体类药物布洛芬的体外透皮吸收效果的影响,实验结果显示防风、吴茱萸和云木香的促渗效果非常显著,还能与布洛芬起到协同治疗的作用。虽然挥发油是有潜力的 PE,但是中药挥发油自身溶解度差,还存在稳定性问题,采用一定的制剂技术兼顾挥发油的促渗效果与稳定性就成为近年来研究的热点之一。

2 应用于中药挥发油透皮促渗剂的制剂技术

2.1 贴剂

磷酸川芎嗪 (ligustrazine phosphate, LP) 透皮

贴剂具有抗血小板聚集、扩张小动脉、改善微循环和活血化瘀的作用,汉会勋等^[10]优化了 LP 透皮贴剂的制备方法,即用乙醇溶解丁二酸和 Eudragit E 100,再加入邻苯二甲酸二乙酯混匀,加足量乙醇,搅拌 15 min,制备空白基质;称取 LP,用乙醇溶解混匀,加入空白基质中,再加入不同体积分数(3%、5%、7%)的辛夷油,搅匀,涂布于背衬上,于 55 °C 干燥 1.5 h 至固化,冷却至室温,覆盖保护层,切割即得。所得贴剂大小 50 cm^2 ,厚 0.3 mm,含 LP 350 mg,黏着力符合要求。在贴剂处方中加入 5%辛夷油促渗剂,对 LP 透皮贴剂有明显的促渗作用。罗红梅等^[11]也先制备含 LP 基质,后分别加入 3%、5%、7%、10%的丁香油、八角茴香油和肉豆蔻油(预试验筛选),制得含挥发油的 LP 透皮贴剂。考察同种挥发油的不同体积分数对 LP 透皮贴剂的体外透过裸鼠腹部皮肤的影响,结果显示 5%丁香油、3%八角茴香油和 3%肉豆蔻油对 LP 透皮贴剂的经皮渗透效果最好,其中 5%丁香油对 LP 贴剂的 12 h 的累积渗透量可达 $3.964 \text{ mg}/\text{cm}^2$,明显高于阳性对照组氮酮的促渗效果。张惠玲等^[12]用上述方法制备了 LP 透皮贴剂,考察了白豆蔻油、草果油和砂仁油对 LP 透皮贴剂的促渗作用。结果筛选出了含 3%草果油、5%白豆蔻油和 7%砂仁油的 LP 贴剂在离体裸鼠皮肤上有很好的促渗作用。

马钱子具有通络止痛、散结消肿的功效,其主要成分为生物碱类的土的宁和马钱子碱,二者虽具有显著的镇痛作用,但由于其治疗量接近致死量,因此可考虑将其制成合适的体外透皮贴剂。李琴等^[13]将不同质量分数的挥发油加入到含药基质中,制备出马钱子总碱贴剂,并考察了不同质量分数的荜澄茄油、丁香油、干姜油对马钱子总碱贴剂的体外裸鼠皮的透皮吸收效果,结果显示,5%荜澄茄油、7%丁香油和 10%干姜油促渗效果最佳;不同挥发油促渗剂对马钱子总碱 12 h 的累积渗透量从高到低排序:10%干姜油 > 7%丁香油 > 5%荜澄茄油,其中,10%干姜油的促渗作用最强,增渗倍数可达 2.93 倍。张贵华等^[14]用 60%乙醇作为溶剂制得含药量 $1.8 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 的马钱子总碱贴剂,再在其中加入不同质量浓度的挥发油制得含挥发油的马钱子总碱透皮贴片。体外经小鼠腹部皮肤渗透实验表明,5%砂仁油、3%草果油和 10%白豆蔻油也能明显促进马钱子总碱贴片中马钱子总碱(马钱子碱和土的宁)的透皮吸收量。

贴剂中由于挥发油的存在,打开了角质层的极性孔道,增加了双分子层的流动性,从而促进药物在角质层的扩散,增加了药物从基质向角质层的渗透速率。为使贴剂中的骨架成分相互成型,在贴剂的制备过程中需要加热,而挥发油遇热易挥发,因此,挥发油的稳定性和加热损失亦成为亟待解决的问题。中药挥发油在贴剂中作为 PE 的应用,目前的研究还只局限于比较体外透皮吸收效果、验证促渗作用及筛选不同挥发油的最佳促渗浓度,缺乏对促渗机制的深入研究,对于不同挥发油的最佳促渗浓度也未能进行深入分析。制备贴剂的溶剂基本为乙醇,而基质材料、药物及挥发油在不同浓度乙醇中的溶解度不同,因此选择合适溶剂和适当浓度的溶剂也同样值得关注。

2.2 包合物

盐酸环丙沙星是第 3 代喹诺酮类合成抗菌药的代表,但口服后易导致胃肠道反应,如腹部不适或疼痛、腹泻、恶心或呕吐,还可引起头痛、嗜睡或失眠等不良反应。高金波等^[15]采用改进的 Franz 扩散池法,考察了不同浓度(0、0.2%、0.4%、0.6%、0.8%、1.0%)艾叶油的 β -环糊精包合物对 4 mg/mL 的盐酸环丙沙星水溶液(pH 5)的体外促渗效果,结果表明含 0.8%艾叶油的盐酸环丙沙星 β -环糊精包合物促渗效果最佳。

中药挥发油成分不稳定,且自身存在溶解度低等问题,可考虑将其制备成挥发油包合物,减少挥发油的损失。环糊精包合中药挥发油作为一种制剂技术,能有效促进水溶性药物的透皮吸收,能改善中药挥发油的稳定性和溶解度,但其透皮吸收和促渗机制还需要进行深入的研究。

2.3 凝胶膏剂

凝胶膏剂又称为巴布剂,是将药物与适宜的亲水基质混匀后,涂布于无纺布上制成的外用制剂,凝胶膏剂的载药量大、贴敷性和保湿性好、无致敏性与刺激性^[16]。曾照亿等^[17]研究了乳香、没药、蜀椒混合油对川芎醇提物的促渗效果,首先制备凝胶贴膏剂空白基质,甘油、无水乙醇、CMC-Na 和 PEG 400 为 A 相,甘羟铝、柠檬酸、水和 NP 700 为 B 相。将挥发油分别以 3 种方式加入凝胶贴膏剂中,即直接加入法、微乳法、 β -环糊精包合物法。凝胶膏剂中以川芎中的阿魏酸和藁本内酯为指标成分的体外释放实验研究中,挥发油直接加入方式制备的凝胶贴膏剂透皮促渗作用最强,其次是 β -环糊精包

合物的方式,微乳方式最低。说明挥发油有很显著的促渗作用,但微乳的促渗效果不及直接加入法和 β -环糊精包合物法。而直接加入的方式稳定性最差,微乳方式制备时,挥发油的保留量最大、稳定性最佳,说明包合和微乳化均可提高挥发油在制剂中的稳定性。

目前的研究结果表明,在凝胶膏剂这种制剂技术中,由于挥发油的加入,可能会改变凝胶膏剂基质的黏附性,但并未对基质的赋形性产生明显的影响,对于挥发油与基质的相容性问题,应引起研究者的关注。而制备凝胶膏剂过程中,挥发油的不同加入方式,其制剂稳定性不同,同时会产生不一样的促渗结果,其相关的机制还有待进一步的研究。

中药挥发油含有丰富的化学成分,具有多方面的药理活性,临床常用的凝胶膏剂处方,如止痛凝胶贴膏剂中都含有多种挥发油成分,因此,在促渗研究的过程中,指标性成分的选取还要基于挥发油的主要成分进行考虑。

2.4 凝胶剂

凝胶剂系指原料药物与能形成凝胶的辅料制成的具有凝胶特性的稠厚液体或半固体制剂^[16]。由连翘、白芷、红花、当归等多味药物组成的中药祛痘水凝胶,具有祛痘消炎、淡痘印的功效,可用于治疗粉刺、青春痘及痤疮等皮肤病,张寒等^[18]以氮酮为阳性对照,研究当归油、连翘籽油及鳄梨油对祛痘水凝胶中连翘苷的促渗作用。体外裸鼠腹部皮肤的透皮扩散实验结果表明,促渗效果 1%当归油>2%鳄梨油>3%连翘籽油>3%氮酮,且有显著性差异。笔者还对复合挥发油和阴性对照组进行了对比,结果表明连翘苷的促渗效果更显著。

挥发油均为亲脂性促渗剂,凝胶剂中,挥发油能破坏角质层,使细胞间隙增大,促进药物的渗透。若药物也具有亲脂性,则需考虑药物在给药介质中的溶解性问题,因为溶解性好,可能会导致药物向角质层中分配的动力减弱,不利于药物的透皮吸收。因此,凝胶剂适用于挥发油对水溶性药物的促渗。另外,凝胶剂中的基质基本为亲水性基质,而挥发油在加入的过程中如何保证制剂的均一稳定性的问题也值得研究。

2.5 微乳

微乳(micro emulsion, ME)的概念自 1943 年被首次提出后,引起了较为密切的关注^[19]。微乳是由水相、油相、乳化剂及辅助乳化剂按适当的比例

制成的粒径范围为 10~100 nm 的胶体分散体系,整个体系外观透明、黏度低、各向同性且热力学性质稳定^[20]。作为新型透皮给药载体,微乳能增加难溶性药物的溶解度,提高生物利用度,降低药物毒性、刺激性和不良反应。

微乳技术在透皮吸收过程中的研究与应用日渐成熟,油相作为微乳的重要组成部分,通常会根据药物在油相中的溶解度确定辅料,由于较高的载药量能有效提高药物透皮时的渗透梯度,从而增加透皮量。因此,研究者发现将中药挥发油加入到微乳制剂的油相部分能起到更好的透皮促渗效果。

陈晶晶等^[21]用丁香花蕾油作为微乳的油相研究其对水相中黄芩苷的透皮吸收情况,结果显示,与阴性对照组相比,2%丁香花蕾油微乳对黄芩苷的增渗倍数高达 12 倍,增渗效果显著。丹皮酚具有镇痛、降压、抗凝、抗菌消炎等作用,含 2%苍术油^[6]的丹皮酚溶液和微乳的体外透皮促渗作用与 60 $\mu\text{g/mL}$ 的丹皮酚水溶液的对照组相比,透皮速率分别能提高 1.87 倍和 4.72 倍,表明苍术油不仅能作为丹皮酚的透皮吸收的优良促进剂,其作为油相制备的微乳还能大大地提高丹皮酚的透皮促渗效果。张佳佳等^[22]在复方丁香微乳的制备工艺及体外经皮渗透性研究中,为提高微乳药物浓度,将处方药物薄荷油兼作油相。通过 Franz 扩散池的体外经皮渗透实验表明,复方丁香微乳经皮给药可以穿透角质层,达稳态后指标性成分丁香酚的累积透过量与时间之间存在线性关系。当归具有补血活血、治疗痛经和月经不调的功效。Du 等^[23]提出将当归整体入药的理念,即将当归提取物分为水提物和当归油两部分,当归油加入至微乳的油相中,而其水提物部分作为微乳的水相,研究结果表明,与 1 g/kg 的当归浓缩药丸组相比,水相提取物可显著延长凝血时间、降低全血黏度、改善血液流变学。

研究表明,微乳技术在中药挥发油促渗过程中的作用机制主要集中于以下 2 点:中药挥发油作为透皮促渗剂,在皮肤给药后,能改变角质层脂质双分子层的结构和流动性,增大角质层细胞间隙,增加药物的角质层透过率,同时刺激皮下毛细血管的血液循环,提高药物的透皮吸收;微乳可使药物在皮肤表面形成较高的浓度梯度,促进药物扩散,进一步提高药物的透皮吸收量。

2.6 微乳凝胶

有研究表明,将中药挥发油加入到油相中首先

制备成微乳,再将微乳缓慢加入到相应的凝胶基质中,进一步制成微乳型凝胶,卢秀霞等^[24]在茶树油微乳凝胶的制备及其质量评价的研究中,针对茶树油溶解度低、易挥发,因使用浓度过大、用药时间过长或贮藏不当而引起的一系列不良反应,将茶树油制成微乳凝胶,以提高茶树油的溶解度、稳定性、改善其透皮吸收、增强药效。实验考察了茶树油微乳凝胶的处方与制备工艺的影响因素,并且其质量与稳定性都符合相关要求,但实验并未对体外透皮吸收的相关实验进行考察。

3 展望

中药挥发油作为性质优良的透皮吸收促进剂,在促进药物透皮吸收的过程中,能大大降低其他促渗剂对皮肤的刺激性,还能发挥一定的治疗效果,与药物产生协同治疗的作用。本文总结了近年来中药挥发油透皮促渗的几种制剂技术的研究进展,贴剂的制备中需要关注挥发油的损失问题,以及挥发油在贴剂中的促渗机制的研究;环糊精包合挥发油能显著改善挥发油的溶解度和不稳定性,但对药物的促透效果并不明显,因此,可以考虑用于促进水溶性药物的透皮吸收。对于脂溶性药物可以考虑制成微乳,将药物与挥发油共同置于油相中,有望在促进药物透皮吸收过程中解决挥发油在亲水性基质中分布不均的难题。在开展研究时,除综合考虑药物性质、中药挥发油经皮给药的稳定性等因素外,还应关注单一挥发油与混合挥发油对药物的促渗效果。

参考文献

- [1] 陈 军,刘 培,蒋秋冬,等. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的现状与展望 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3651-3655.
- [2] 杨文国,陈 军,刘 培,等. 基于数据挖掘方法研究挥发油透皮促渗作用与中药药性间的关联性 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4609-4615.
- [3] 王庆伟,张 京,刘雪英,等. 当归挥发油对尼莫地平透皮吸收的影响 [J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1397-1400.
- [4] 蔡贞贞,魏 莉,徐莲英. 当归所含挥发油对阿魏酸透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 1999, 21(7): 333-335.
- [5] 王公校,张 华,耿智隆,等. 当归挥发油增强白藜芦醇经皮渗透作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 120-123.
- [6] 庞 博,王 园. 苍术油作为微乳油相促进丹皮酚透皮吸收的实验研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(2): 17-19.

- [7] 白一岑, 李艳杰, 马云淑. 石菖蒲、肉豆蔻、橘皮挥发油对雪上一枝蒿总碱经皮渗透的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 38-40.
- [8] 兰 颐. 挥发油对中药成分经皮促透规律及其作用机制的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [9] 孙成考. 8 种中药挥发油对布洛芬促透作用的比较分析 [J]. 医学综述, 2012, 18(18): 3120-3122.
- [10] 汉会勋, 马云淑, 崔利利. 磷酸川芎嗪透皮贴剂制备及辛夷挥发油促渗作用考察 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(24): 1915-1918.
- [11] 罗红梅, 马云淑, 黄金娥, 等. 丁香等 3 种挥发油对磷酸川芎嗪贴剂的促渗作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1032-1035.
- [12] 张惠玲, 马云淑, 杨 芬, 等. 3 味中药挥发油对磷酸川芎嗪贴剂促渗作用的比较 [J]. 中南药学, 2013, 11(5): 341-345.
- [13] 李 琴, 马云淑, 杨 芬, 等. 干姜、丁香、荜澄茄对马钱子总碱贴剂的经皮促渗作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2321-2324.
- [14] 张贵华, 马云淑, 黄金娥, 等. 3 种挥发油对马钱子总碱透皮贴片体外经皮渗透的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2158-2163.
- [15] 高金波, 侯 巍, 沈德凤, 等. 艾叶挥发油 β -环糊精包合物对盐酸环丙沙星透皮吸收的影响研究 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(7): 631-632.
- [16] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [17] 曾照亿, 刘 佳, 肖 芳, 等. 挥发油 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 20-25.
- [18] 张 寒, 张 彦, 孙艳平, 等. 几种中药挥发油对祛痘凝胶中连翘苷的促渗作用比较研究 [J]. 中成药, 2014, 36(9): 1979-1982.
- [19] Schulman J H. Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydro-micelle [J]. *Nature*, 1943, 152(3847): 102-103.
- [20] Gannu R, Palem C R, Yamsani V V, *et al.* Enhanced bioavailability of flacidipine via microemulsion based transdermal gels: Formulation optimization, *ex vivo* and *in vivo* characterization [J]. *Int J Pharm* 2010, 388(1/2): 231-241.
- [21] 陈晶晶, 夏 静, 宋 佳, 等. 丁香花蕾油作为微乳的油相促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(3): 410-413.
- [22] 张佳佳, 崔山凤, 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): 1608-1611.
- [23] Du H, Feng Q J, Yang X Z, *et al.* "Whole Chinese angelica" microemulsion: Its preparation and *in vivo* and *in vitro* evaluations [J]. *Drug Dev Indu Pharm*, 2013, 40(10): 1330-1339.
- [24] 卢秀霞, 潘婷婷, 洪于琦, 等. 茶树油微乳凝胶的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1892-1900.