

透皮吸收促透方法的研究进展

王 宁, 韩晓民, 康陈洁(中国人民解放军第 85 医院药剂科, 上海 200052)

摘要 目的:综述了促进药物透皮吸收的不同种透皮吸收方法。方法:根据对有关资料的分析、归纳、总结列举各种促透方法对何种药物有促透作用。结果:不同促透方法其作用特点、作用机制各不相同,在具体使用时可根据药物的特性加以选择。结论:选择不同的促透方法达到促进对药物透皮吸收的目的。

关键词 透皮吸收;促透剂;透皮速率

中图分类号:R94

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)03-0145-02

透皮吸收是指通过皮肤给药以达到局部或全身治疗作用的一种给药途径,它具有很多优点,如:避免肝脏首过效应和药物在胃肠道的降解;降低药物不良反应;恒速给药并可随时停止给药等。但由于皮肤角质层本身的屏障作用,使许多药物对皮肤的渗透性不大。故目前对透皮吸收的研究主要致力于提高药物的透皮速率和总量。

1 透皮吸收促透机制

目前认为促透剂主要通过以下几个方面发挥作用:通过改变皮肤角质层中扁平角化细胞的有序叠集结构使其类脂质完全流化,从而促进药物渗透。这就是目前被广泛接受的脂质-蛋白分配理论^[1],如月桂氮唑酮(azone)可使生物脂质膜的不连续性增大,甚至开裂。促透剂可提高皮肤角质层的水合作用,从而增加药物在皮肤中的溶解度,便于药物分子穿透,促进药物吸收。可膨胀和软化角质层,从而使汗腺、毛囊的开口变大,从而有利于药物分子的通过。

2 透皮吸收促透方法

2.1 化学方法

通过促透剂来增加药物吸收的方法。是目前促进药物透皮吸收的最主要方法。促透剂的种类很多,主要分成以下两类:

2.1.1 天然促透剂 是从中药中提取的透皮吸收促进剂,它具有起效快、效果好、副作用小等特点,正日益引起人们的重视。天然促透剂主要有萜类、生物碱和内酯等。其中萜类是目前研究较多的一类,包括单萜、倍半萜、精油等。研究表明中药薄荷脑对扑热息痛^[2]、甲硝唑^[3]的透皮吸收有显著促进作用。冰片^[4]对双氯灭痛的透皮吸收也有促进作用。

2.1.2 化学合成促透剂 这是促透剂的主要部分,可分为以下几类:

有机酸及其酯:包括:脂肪酸和酯,如辛酸单甘

油脂^[5]可显著增加左旋多巴(LD)、盐酸多巴胺(DPH)、盐酸异丙肾上腺素(IPH)的透皮吸收。氨基酸酯,如N,N-二甲氨基乙酸十二烷酯(DDAA)^[6]对消炎痛的作用与azone相近,但起效更快,刺激更小。胆碱酯,其中月桂酰胆碱酯比油酸更能促进17-β-雌二醇的透皮吸收。内酰胺酯,如N-乙酸内酰胺酯类衍生物等。

吡咯烷酮类:如1-月桂酰-2-吡咯烷酮(LP)能显著增加氨基比林类药物的皮肤透过性^[7]。

磷脂和磷酸盐:氢化磷脂(HPL)与消炎痛络合物的透皮速率可2倍于消炎痛^[8],卵磷脂^[9]可使α₁受体阻滞药盐酸布那唑啉(bunazosin)的透皮释药率提高约55倍。

酰胺类:如N,N-二乙基-间-甲苯甲酰胺等。通过研究其对硝苯地平(NP)的皮肤渗透性发现,deet可最大程度增加药物的热力学活性,从而影响其皮肤渗透性^[10]。

酶类:Patil^[11]等首次证实酶能明显影响或调节药物的透皮吸收。磷酸酶C、甘油三酯水解酶和磷酸酶A₂分别可提高甘露醇透皮速率4.4倍、3.5倍和3.3倍。同时磷酸酶C还分别提高苯甲酸和睾酮的稳态透皮速率5.7倍和1.7倍。

环糊精:各种不同的活性分子被环糊精包含后,可改善药物的透皮吸收性能,但Williams等^[12]研究环糊精(CD)对甲苯、5-FU、萜类的促透作用时,发现环糊精对极性或脂溶性药物的促透性不仅不升反而下降。

脂类合成抑制剂:Tsai^[13]等用丙酮、二甲亚砜扰乱皮肤屏障层后,再用脂肪酸合成阻止剂TOFA、胆固醇合成阻止剂fluwastalin(Flu)或胆固醇硫酸酯(CS)等进一步阻止屏障层功能恢复,从而进一步增加利多卡因的吸收,并且联合应用TOFA和CS使利

多卡因吸收更多。但单靠这种抑制剂的理化作用并不能改变完整皮肤的药物吸收。促透原因主要是这类物质改变渗透屏障的代谢平衡和热力学活性。这种代谢方法与化学促进剂结合可提供一个新的药物透皮吸收的方法。

2.2 物理方法

2.2.1 离子电渗(iontophoresis)

离子电渗法是促进药物透皮给药最常用,也是最有效的物理方法,是使用生理学上可接受的电流驱动药物透过皮肤,进入机体。特别适合受胃肠道酶降解和肝脏首过作用影响的蛋白质多肽类药物,如胰岛素、促甲状腺素释放激素和血管加压素等。

影响离子电渗法的因素很多,如电学因素、pH 因素、药物因素、渗透促进剂因素等。研究发现只有恒定的直流电具有促透作用,而脉冲直流电和交流电则几乎无作用^[14]。在一定电流范围内,药物透过率与电流大小成正比,超过特定范围,则失去正比关系。

药物分子在介质中的存在形式也对经皮导入有很大影响。离子电渗法要求药物必须以离子形式存在,故对于不易解离的药物,溶剂的 pH 值必须远离其等电点,以使药物带上电荷。

Singh 等研究了离子电渗法与化学促进剂合用对甲氨喋呤透皮吸收的作用,结果表明化学促透剂能显著提高离子电渗法的透皮效率。

2.2.2 超声波法(ultrasound)

超声波法是利用压电晶体在接受交流电发生振动后,产生超声波能,使吸收介质产生机械紊乱或改变角质层脂质结构。从而促进药物吸收的一种方法。该法的最大特点是短时间内即可增加药物吸收。药物理化性质对超声波的促透作用有很大影响,除了药物的分子量外,药物的亲脂性也是一个重要因素。Ueda 研究了超声波对不同药物的促透效果,发现超声波对水溶性药物,尤其对蛋白质和肽类药物促透效果特别明显,而对脂溶性药物则几乎没有促透作用^[15]。

2.2.3 激光法和红外法^[16]

在一定强度的激光作用下,皮肤通透性将增加,原因是激光除去皮肤角质层而不损伤表皮层。Hauptenthal^[17]等通过人体皮肤体内和体外实验,发现红外线(IR - A)对丁卡因凝胶有促透作用。

随着对透皮吸收方法的不断深入研究,人们掌握了越来越多的促透方法。但目前寻找安全高效的透皮吸收促进剂仍然是研究重点。而且需要采用一些新的检测和分析技术如微透析法等来阐明促透剂的构效关系和作用机制。另外,物理促透方法与化

学方法的结合产生的协同作用也是今后的一个重要研究方向。

参考文献:

- [1] Barry BW. Lipid - protein - partitioning theory of skin penetration enhancement [J]. *J Controlled Release*. 1991,15(6):237.
- [2] 吴 铁,张志平. 薄荷脑促进扑热息痛透皮吸收作用研究[J]. *中国医院药学杂志*,1992,12(3):104.
- [3] 吴 铁,崔 燎,陈志东,等. 薄荷脑促进甲硝唑经皮渗透作用研究[J]. *中国药学杂志*,1996,31(8):457.
- [4] 王 晖,许卫铭,王宗锐. 薄荷醇与冰片的促透作用[J]. *中草药*,1997,28(2):93.
- [5] Okumura M, Sugibayashi K, Morimoto Y, *et al*. Effect of several enhancers on the skin permeation of water-soluble drugs [J]. *Chem Pharm Bull*,1989,37(5):1375.
- [6] Hirvonen J, Rytting J H, Paronen P, *et al*. Dodecyl N,N - dimethylamino acetate and azone enhance drug penetration across human, snake, and rabbit skin[J]. *Pharm Res*,1991,8(7):933.
- [7] Sasaki H, Kojima M, Nakamura J, *et al*. Enhancing effect of pyrrolidone derivatives on the transdermal penetration of sulfaguanidine, aminopyrine and Sudan III [J]. *J Pharmacobiodyn*, 1990,13(3):200.
- [8] Bhattachar SN, Rytting JH, Itoh T, *et al*. Effects of complexation with hydrogenated phospholipid on the transport of salicylic acid, diclofenac and indomethacin across snake stratum corneum [J]. *Int J Pharm*, 1992,79(2):263.
- [9] Kato A, Ishibashi Y, Miyake Y. Effect of egg yolk lecithin on transdermal delivery of bunazosin hydrochloride [J]. *J Pharm pharmacol*,1987,39(5):399.
- [10] Konda S, Mizuno T, Sugimoto I. Effects of penetration Enhancers on percutaneous absorption of Nifedipine. Comparison between Deet and Azone [J]. *J Pharmacobiodyn*, 1988, 11(2):88.
- [11] Patil S, Singh P, Szolar PC, *et al*. Epidermal enzymes as penetration enhancers in transdermal drug delivery? [J]. *J Pharm Sci*,1996,85(3):249.
- [12] Williams AC, Shatri SP, Barry BW. Transdermal permeation modulation by cyclodextrins: mechanistic study [J]. *Pharm Dev Technol*,1998,3(3):283.
- [13] Tsai JC, Guy RH, Thornfeldt CR, *et al*. Metabolic approaches to enhance transdermal drug delivery. I. Effect of lipid synthesis inhibitors [J]. *J Pharm Sci*, 1996,85(6):643.
- [14] Hirvonen J, Hueber F, Guy RH, *et al*. *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater*,1995,22nd:634.
- [15] Ueda H, Sugibayashi K, Morimoto Y. Skin penetration enhancing effect of drugs by phonophoresis [J]. *J Controlled Release*, 1995,37(12):291.
- [16] 朱子村编译. 促进透皮给药的物理和生化方法 [J]. *国外医学·药学分册*,1993,20(6):357.
- [17] Hauptenthal H, Moll F. Infrared A radiation - controlled permeation of tetracaine in vitro and in vivo [J]. *Pharmazie*,1998,53(10):690.