

精油作为皮肤渗透促进剂及其作用机制的预测

施利群*通讯作者 徐建峰 左伟平 张利华 倪斌斌 朗古特

(浙江鼎泰药业股份有限公司 浙江 314500)

摘要:透皮给药系统是活性分子通过皮肤给药的给药途径。具有肝脏首过效应小、血浆药物浓度恒定、安全等优点。皮肤对药物和有毒分子的通过具有屏障功能,因此,渗透促进剂/增强剂用于增加药物通过皮肤的渗透性。在这篇综述中,回顾了可用于增加透皮应用中皮肤渗透性的精油的最新研究及其可能的作用机制。精油通过与角质层(SC)相互作用来增加皮肤渗透性。人们发现它们成功地增加了亲脂性和亲水性药物的皮肤渗透性。而且精油具有挥发性,不会在体内蓄积,很容易通过粪便和尿液排出体外

关键词:透皮给药系统;精油;皮肤促渗剂;作用机制

精油是芳香的次生代谢产物,它们经常用于不同的工业领域,例如食品中的防腐剂、化妆品中的抗氧化剂等。精油主要由于其抗菌和抗病毒特性而被用于治疗各种疾病^[1]。

局部透皮给药系统是一种通过皮肤给予有效药物的给药方法,具有肝脏起始通道较低、血浆药物浓度恒定等优点。通过皮肤安全有效的药物输送最重要的一点是使用渗透促进剂。精油是以前渗透促进剂的天然替代品,这在 Herman 和 Herman 的评论中得到了很好的解释,很容易被皮肤渗透^[2]。在这篇小型综述中,

表 1.评估精油促进渗透效果的研究

评估了最近检查的精油在局部和透皮给药途径中增加皮肤渗透性的效果。

1.精油渗透促进作用研究评价

渗透促进剂可以增加药物通过 SC 的扩散率。它们应与药物相容,快速地发挥作用,使治疗药物进入体内。精油很容易渗透皮肤,并很容易通过粪便和尿液排出体外^[3]。表 1 显示了最近研究的增加亲水性和亲脂性药物通过皮肤渗透的精油。

精油	药品	应用	结果	机制/观察	参考文献
芦荟、小茴香、玫瑰和茶树油	氯沙坦钾(抗高血压)(亲水性药物)	Wistar 大鼠腹部皮肤(体外)	促进渗透功效:芦荟>玫瑰>小茴香>茶树。唯一能够提供递送治疗性透皮剂量的氯沙坦钾所需的目标通量的增强剂:芦荟。	SC 中脂质双层的提取(所有检查的渗透促进剂)通过角质细胞脱角化(芦荟)降低 SC 的屏障阻力和细胞内运输	[3]
当归、川芎、肉桂、丁香和香附油(剂量: 25、50 和 75 μg/mL)	布洛芬(非甾体类抗炎药)(亲脂性药物)	痛经模型小鼠(体外)	当归和川芎油增加了布洛芬的渗透。与仅使用精油的布洛芬相比,布洛芬与川芎油的止痛效果更高。丁香>当归油>川芎>香附>肉桂>氮酮。该组合增加了二葡萄糖酸氯己定的量。桉树油显着增加了二葡萄糖酸氯己定对皮肤的渗透。	扰乱 SC 角质细胞之间有序的细胞内脂质结构,增加细胞间扩散率	[4]
桉树油(10% v/v)	二葡萄糖酸氯己定(2% w/v)(防腐剂)	全层供体人体皮肤(体外)	桉树油与氯己定的组合产生了协同抗菌作用。	通过破坏细胞内脂质和改变 SC 膜流动性来增加皮肤渗透性	[5]
薄荷精油	阿魏酸(抗氧化和抗炎)、京尼平苷(保肝、神经保护),蛇床子素(植物源香豆素)	(体外)	精油增加药物的渗透。	影响 SC 脂质	[6]

白芥籽精油 (0.5,2.0,5.0% v/v)	丹皮酚 (抗炎、抗肿瘤活性、等) 蛇床子素 (植物源香豆素), 5-氟尿嘧啶 (抗肿瘤药)	Sprague Dawley 大鼠, 人皮肤表皮角质形成细胞 (体外)	与氮酮相比, 白花精油在所有药物中都显示出更大的渗透增强作用。根据药物极性不同, 精油的渗透效果也不同: 中等极性 > 亲水性 > 亲脂性。	诱发皮肤脂质结构紊乱 增加SC之间的距离, 增加细胞膜流动性	[7]
松节油 (0-3%)	布洛芬 (1% 重量/体积) (非甾体类抗炎药) (亲脂性药物)	体外: 纤维素膜 离体: 兔皮	含有 3% 松节油的配方显示, 穿过兔腹部皮肤的最大通量为 17.26 mg/cm ² /h, 穿过人造皮肤的最大通量为 10.87 mg/cm ² /h。	SC的破坏	[8]

2. 讨论与结论

渗透促进剂/渗透增强剂可以促进药物穿过皮肤层。精油的渗透效果根据药物的极性而不同^[7]。此外, 精油的化学性质也影响药物的渗透。例如, 白芥子和白花椒精油比亲脂性药物蛇床子素更能增加亲水性药物 5-氟尿嘧啶的吸收^[7]。亲水性药物在具有极性官能团的精油存在下被更多地吸收, 而亲脂性药物在具有非极性官能团的精油存在下被更多地吸收。

表 1 中列出的模型药物通常是生物利用度低的药物。通过透皮施用这些药物并与精油一起施用, 可以减轻或可能消除肝脏首过效应, 并且可以减少剂量。精油促进药物通过皮肤, 但精油对模型药物溶解度的影响尚不清楚。当选择精油作为配方中的渗透促进剂时, 根据精油的生物活性选择的配方中将观察到协同效应。Karpanen 等人提出, 在配方中使用具有抗菌性的桉树精油可增加洗必泰的渗透性及其抗菌活性^[5]。

一些精油与其他化学增强剂 (例如氮酮) 的渗透增强效果的比较研究表明, 其活性比精油有适度提高^[4,7]。精油被认为比化学助推剂毒性小, 因为它们的使用浓度非常低, 很容易渗透皮肤, 并且很容易通过粪便和尿液从体内排出。此外, 对精油及其活性成分的渗透促进效果进行评估和比较, 证明精油的多成分结构产生协同效应。

根据最近的研究, 精油由于其天然、毒性较低和过敏性较低的特点, 可以很容易地在外用和透皮制剂中找到可靠的渗透促进剂选择。然而, 在取代以前的渗透促进剂之前, 还需要对不同药物的个别精油进行进一步的研究。

参考文献:

[1]Reichling J, Schnitzler P, Suschke U, et al. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties - an overview. *J Complement Med Res.* 2009; 16(2): 79-90.

[2]Herman A, Herman AP. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: A review. *J Pharm Pharmacol.* 2015; 67(4): 473-485.

[3]Vashisth I, Ahad A, Aqil M, et al. Investigating the potential of essential oils as penetration enhancer for transdermal losartan delivery: Effectiveness and mechanism of action. *Asian J Pharm.* 2014; 9(5): 260-267.

[4]Jhen J, Jiang QD, Wu YM, et al. Potential of essential oils as penetration enhancers for transdermal administration of ibuprofen to treat dysmenorrhoea. *Molecules.* 2015; 20(10): 18219-18236.

[5]Karpanen TJ, Conway BR, Worthington T, et al. Enhanced chlorhexidine skin penetration with eucalyptus oil. *BMC Infect Dis.* 2010; 10(1): 278.

[6]Lan Y, Wang JY, Tao Y, et al. Comparison of essential oil from *Mentha haplocalyx* and menthol used as penetration enhancers. *ZhongguoZhong Yao ZaZhi.* 2016; 41(8): 1516.

[7]Ruan S, Wang Z, Xiang S, et al. Mechanisms of white mustard seed (*Sinapis alba* L.) volatile oils as transdermal penetration enhancers. *Fitoterapia.* 2019; 138: 104195.

[8]Khan NR, Khan GM, Wahab A, et al. Formulation, and physical, in vitro and ex vivo evaluation of transdermal ibuprofen hydrogels containing turpentine oil as penetration enhancer. *Pharmazie.* 2011; 66(11): 849-852.

基金项目: “创新嘉兴·精英引领计划”领军型创新团队项目(嘉委人才(2021)2号); “浙江省新产品试制计划”创新团队项目(2021D60SA408459)

*通讯作者: 施利群 (1981~), 女, 浙江桐乡人, 硕士, 执业药师, 从事药品注册及研发。