

乌头生物碱类成分透皮吸收的研究进展[△]

师彬^{1,2*}, 王平^{3#}, 毕建云⁴, 刘善新³(1.中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2.山东省医学科学院附属医院, 济南 250000; 3.山东中医药研究院, 济南 250014; 4.山东中医药大学药学院, 济南 250014)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2176-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.25

摘要 目的:探讨乌头生物碱类成分经皮给药的研究进展,为其达到减毒增效的效果及透皮制剂的开发和研究提供理论参考。方法:基于乌头生物碱类成分药理、毒理的不断研究和发现,对国内外学者的相关研究进行归纳、分析,总结从透皮给药的选择、影响透皮吸收的因素、改善其透皮行为的方法等方面,对乌头生物碱类成分的透皮吸收研究状况进行简要综述。结果:乌头生物碱类成分具有一定透皮性能。鉴于其具有的毒理性能,需考虑其炮制工艺与制剂工艺的联合;有必要采用一些传统方法来改善其经皮通透性。结论:选择将乌头生物碱类成分制备成透皮制剂在改善其毒性及发挥治疗作用方面具有广阔的发展前景。

关键词 乌头生物碱;透皮吸收;研究综述

乌头(*Aconitum carmichaeli* Debx.)为毛茛科乌头属植物,川乌为其干燥母根,附子为其子根的加工品^[1]。两者的生物活性主要是由双酯型生物碱类成分决定,最具代表性的为乌头碱(aconitine)、次乌头碱(hypaconitine)、新乌头碱(mesaconitine)等^[2]。以上三种成分具有明显的抗炎、镇痛、免疫调节作用,临床上常用来治疗强直性脊柱炎、风湿类自身免疫性疾病以及淋巴瘤等疾病^[3-7]。现代研究中乌头生物碱类成分大多是以口服或注射的剂型存在,在起到治疗作用的同时,对机体产生心脏毒性、神经毒性、胚胎毒性及肾毒性^[8-10]。因此,可考虑将其制备成透皮制剂,使患者产生局部或者全身治疗作用,同时可避免口服引起的严重胃肠道反应和肝、肾功能损害等。

1 乌头生物碱类成分透皮吸收的选择

乌头碱分子式为C₃₄H₄₇NO₁₁,相对分子质量为645.74,熔点204℃,显碱性,溶于无水乙醇、乙醚和水,微溶于石油醚。新乌头碱、次乌头碱与其分子式相近,熔点均在158~186℃之间。据文献报道,该类分子属可透皮吸收的类型^[11]。研究选择SD大鼠背部皮肤,采用高效液相色谱法(HPLC)与Franz扩散池考察川乌中乌头碱的透皮性能,结果在未加任何促透剂的情况下,乌头碱具有一定的透皮能力,符合零级动力学方程^[12]。乌头碱外用随着用药次数的增加,毒性反应出现“反转现象”,作用强度随着用药量的增加而加强,并出现“平台期”^[13]。在促透剂氮酮和丙二醇各4%的条件下,质量浓度为600 mg/ml的草乌提取物中乌头碱、新乌头碱均能较好地透过大鼠皮肤,透皮吸收过程符合扩散(Higuchi)方程,次乌头碱的含量较低,亦能透过皮肤,保留时间为5.175 min^[14]。因此,可考虑将以上三种成分制备成透皮制剂,以达到减毒增效的结果。

[△] 基金项目:山东自主创新成果转化重大专项(No.2012 ZHXX1C0405);山东省科技发展计划项目(No.2010GSF10278、No.2011GGH21904);青年科技明星计划专项济科合字(No.20120142);山东中医药科技发展计划(No.2011-167)

* 主任医师,硕士研究生导师,博士。研究方向:颈肩腰腿痛的中西医结合诊治与科研。电话:0531-82949849

通信作者:副研究员,硕士研究生导师。研究方向:中药药理。电话:0531-82949849。E-mail:wangpingjinan@163.com

2 影响乌头生物碱类成分透皮吸收的因素

影响药物透皮吸收的因素很多,主要包括皮肤条件,药物性质,基质的组成与性质以及应用面积、应用次数、与皮肤接触的时间等。

2.1 皮肤条件

皮肤的水化、温度、破损与否与程度、皮肤代谢、皮肤部位、血液供应及种属差异等均能影响药物的经皮通透性。岳寿伟等^[15]研究发现,在其他相同的实验条件下,乌头碱于去角质层皮肤的透皮速率为正常皮肤9.60倍,这可能是因为皮肤去角质层后,乌头碱离子透过表皮的屏障消失,表皮途径成为主要途径,透皮速率明显加快。这证实了角质层在该药物透皮吸收中起着重要的屏障作用,而带正电荷的新乌头碱离子难以透过富含类脂的角质层,药物主要通过毛囊、汗腺及皮脂腺等皮肤附属器途径吸收。

2.2 药物与pH的影响

2.2.1 药物的理化性质影响 药物的理化性质是药物经皮通透性最重要的影响因素。Shaw J^[16]指出,易透皮吸收的药物相对分子质量在400以下,熔点低于93.3℃,极性小,溶解度大,饱和水溶液的pH为5~9。根据乌头生物碱类成分一系列物理学参数,以上三类要达到易透皮的要求,在制备其透皮制剂时需要选择合适的促透方式。因乌头生物碱类成分外用具有一定毒性^[17],药物浓度的选择也应该是需要着重考察的一项。研究发现,临床乌头治疗疼痛时,一般选择生乌头溶液6%,此时新乌头碱的浓度约为0.00 319%(乌头生物碱中新乌头碱含量最高),远远低于其中毒量,安全可靠^[15]。

2.2.2 pH影响 pH主要在乌头生物碱类成分离子导入透皮中影响较大。因为离子导入的主要作用对象是离子型药物,药物的解离状态对离子导入影响很大,而药液的pH影响药物的解离程度,所以显著地影响离子导入结果。相同条件下,解离度越高,导入量越多。研究发现,pH4.0条件下新乌头碱的渗透速率为pH7.0的2.57倍、pH9.0的4.05倍^[18]。同时,pH还是影响乌头碱稳定性的重要因素,制备其药液时常选择pH为4.0~5.8^[19]。但是,过低的pH会因其酸性对皮肤产生化学刺激乃至化学灼伤,故制备乌头生物碱透皮贴剂时,应充分考虑

到患者皮肤的耐受程度,适当调整基质pH,以保证药物离子的充分导入及患者安全耐受。

2.3 透皮剂型与辅料的影响

2.3.1 透皮剂型的影响 乌头生物碱类成分具有广泛的药理活性,对局部和全身均能起到治疗作用,这就要求在透皮剂型的选择上根据其主要的功效来确定。乌头碱于痛痛宁巴布剂中释放,用于抑制癌症中枢性疼痛,符合以浓度差为渗透动力的Fick's扩散方程^[20]。复方藤乌软膏用于急性腰扭伤、骨折等局部止疼,效果明显,无皮肤刺激性^[21]。新乌头碱于蒙药那如-3巴布剂中释放,符合Higuchi方程,6~24 h内透皮吸收接近恒速,可有效地治疗风湿、类风湿类疾病^[22]。

2.3.2 基质中部分辅料选择和影响 透皮制剂基质中黏着剂、保湿剂、填充剂等辅料及pH条件均可直接影响药物的释放、穿透、吸收。应用流涎法的成型工艺,采用聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为制剂的骨架材料,甘油为保湿剂和增塑剂,聚丙烯酸树脂压敏胶为胶黏剂,氮酮、丙二醇为透皮吸收促进剂,制备痹痛宁透皮贴剂,此时制剂符合Higuchi释药动力学模式,乌头碱的释药速率小于制剂的体外透皮速率,属骨架控释型透皮给药(TDDS)系统,对皮肤无刺激性、无损伤^[23]。

3 改善乌头生物碱类成分经皮通透性的方法

根据乌头生物碱类成分物理学参数可知,其本身就有透皮能力(渗透系数为 $0.356 \times 10^{-3} \text{cm/h}$),但并不属于易透皮的范畴,透过皮肤的药物含量可能并没有完全达到治疗量。因此,选择合理的促透方式对其透皮吸收具有重要的意义。综合研究发现,一般可选用的主要为化学方法、物理方法及药剂学方法。

3.1 化学方法

经皮吸收促进剂(PE)是经皮给药制剂最常使用的一种改善其经皮通透性的方法。研究发现,不同促渗剂对乌头总碱和新乌头碱都有不同程度的促渗作用,以1%月桂氮酮+10%丙二醇的促渗效果最好,油酸(OA)、月桂酸甘油酯(GL)也为其良好促渗剂,有待于开发^[24]。制剂研究中发现,不加促渗剂的散结止痛巴布膏中次乌头碱的透皮速率为 $[0.65 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$;2%月桂氮酮+10%丙二醇复合促透使次乌头碱透皮速率增加9.87倍,2%桉叶油增加12.23倍,两者均为该制剂的最佳促透剂^[25]。氮酮与丙二醇联合促透机制为:氮酮内酰胺基团与基质层脂质双分子层的极性端相互作用,同时烷基链插入到脂质链亲脂性更强的区域,丙二醇能够增加药物在角质层的溶解度,提高药物在皮肤的渗透性^[26]。采用扫描电子显微镜(SEM)和全反射傅里叶变换红外光谱法(ATR-FTIR)检测(E)-2-异丙基-5-甲基环己基十八碳-9-烯酸乙酯(M-OA)促透作用,结果显示M-OA可明显促进新乌头碱和次乌头碱的经皮渗透,对乌头碱影响不大。ATR-FTIR光谱的CH不对称/对称拉伸峰值的变化和酰胺II伸缩振动显示,其SC流态化脂质和蛋白质构象的变化为其作用的主要机制^[27]。

3.2 物理学方法

离子导入法(Iontophoresis)又称离子电渗法,是利用直流

电流将离子型药物由电极定位导入皮肤或黏膜、进入组织或血液循环的一种经皮给药方法。是全身性经皮给药装置;可以根据时辰药理学的需要,调节电流强度满足不同时间的计量要求;还可以调节电流的大小控制释药速率,达到用药安全性目的。此方法研究主要涉及到新乌头碱,一般是需要生成新乌头碱盐,成为电解质后才能供直流电导入使用。研究发现,直流电导入与直流电点送均有明显促透作用,透皮速率分别为新乌头碱自由透过的3.03、2.94倍,超声导入对其影响较小^[18]。在使用直流电导入条件下,草乌提取物中的新乌头碱透皮速率为 $25.754 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,低于促透剂复合促透 $[32.143 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$,但两者合用时显示强的促透作用 $[58.517 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$,其释放量与时间成线性关系^[28]。影响离子导入的因素主要为药液pH与皮肤角质层,一般在pH4.0~9.0的缓冲条件下,乌头碱的直流电促透皮量随pH的下降而增加,去角质条件下直流电导入的新乌头碱的量明显高于完整皮肤条件下的导入量^[15]。乌头碱离子在导入过程中,与直流电共同构成对皮肤感受器的刺激物,引起轴突反射、皮肤内脏反射(节段反射)作用;进入皮肤后,在皮肤内形成离子堆,刺激皮内神经末梢,引起局部或远隔部位的治疗作用;进入血液时,刺激血管壁的感受器,通过植物神经系统引起局部或广泛的反射作用;进入相应组织后,在其局部发挥其特有的直接药理作用。这就表明离子导入在发挥促透作用同时还起到了理疗的作用。

3.3 药剂学方法

水凝胶是亲水的但不溶于水的聚合物网络,温度敏感型水凝胶在低于体温时,以溶液状态包埋药物,注射后,由于温度的变化,溶液迅速转变为半固体状凝胶,药物在扩散作用和凝胶自身降解作用的双重推动下,从凝胶中平稳地释放出来,达到缓释作用^[29]。顾玲玲^[30]采用正交设计优选乌头碱敏水凝胶基质配方为:乌头碱0.05%、甘油10%、1,2-丙二醇17%、透明质酸0.20%、P407(泊洛沙姆407)14.2%加pH5.80磷酸盐缓冲液(PBS)配成。测得该处方下制剂胶凝温度为 36.1°C ,96 h体外累积释放率为89.45%,符合Higuchi释放动力学模型。这就预示其作为外用贴剂药物载体的可能。温敏凝胶常选择pH 5.80的PBS作为溶剂来增加其稳定性,甘油和1,2-丙二醇形成共溶剂能增加其溶解度,此时制剂稳定,释药缓慢而持久,对风湿、类风湿关节炎有很好的治疗效果^[31]。

4 结语

乌头生物碱类成分在外用镇痛方面有其独到之处,对慢性疼痛的止痛效果并不低于西药,其镇痛作用强,且连续用药不易产生耐受现象^[32]。但是,其毒性靶器官为脑和心脏^[33]。乌头生物碱外用制剂的研究是改善其毒性的主要方法,但是该类药物仅停留在巴布剂、软膏剂等传统外用剂型层面上,现代研究中,脂质体、微乳、环糊精等药物载体的研究,离子导入、超声、电致孔等新型促透技术的开发,定能为改善乌头生物碱类药物的经皮通透性能提供新的思路和方法。以上研究均采用离体透皮实验,可考虑将如今在体透皮、皮肤匀浆、三维荧光光谱等技术 and 皮肤靶向的纳米载药系统等方法应用到该类

药物透皮吸收研究中去。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:36-37.
- [2] 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草:第三卷[M].上海:上海科学技术出版社,1999:101.
- [3] 程薇,赵淑英,牛欣.草乌提取物外用对大鼠足跖肿胀影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2011,30(2):284.
- [4] Bello-Ramírez AM, Buendía-Orozco J, Nava-Ocampo A-A. A QSAR analysis to explain the analgesic properties of Aconitum alkaloids[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(5):575.
- [5] 易明晶.次乌头碱对大鼠心肌CaM及Cx43表达的影响及甘草苷的干预作用[D].武汉:湖北大学,2011.
- [6] 杨景锋,赵天才.芍甘附子汤对AA大鼠免疫调节及关节滑膜超微结构形态的影响[J].陕西中医学院学报,2004,27(3):65.
- [7] Hazawa M, Takahashi K, Wada K, et al. Structure-activity relationships between the Aconitum C20-diterpenoid alkaloid derivatives and the growth suppressive activities of Non-Hodgkin's lymphoma Raji cells and human hematopoietic stem/progenitor cells[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(1):1.
- [8] 谢晓芳.附子心脏毒作用机制研究[D].成都:成都中医药大学,2012.
- [9] 吕昌.附子毒动学及乌头碱吸收与代谢特征研究[D].广州:南方医科大学,2011.
- [10] 李志勇,孙建宁,张硕峰.次乌头碱对乳大鼠原代培养心肌细胞的毒性作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2010,24(4):261.
- [11] 郑俊民.经皮给药新剂型[M].北京:人民卫生出版社,2006:311-320.
- [12] 努尔拉江·帕合尔丁,吐鲁洪卡地尔,沈腾,等.川乌中乌头碱的体外透皮实验研究[J].中国民族医药杂志,2011(12):46.
- [13] 孙虎,王平.乌头碱经皮给药的急性毒性及相关的镇痛作用研究[J].中成药,2012,34(11):2064.
- [14] 刘志敏,牛欣,杨学智,等.草乌提取物乌头碱和新乌头碱的透皮速率测定[J].中西医结合学报,2006,4(1):68.
- [15] 岳寿伟,殷翠萍,王晓聆.pH值及皮肤角质层对乌头生物碱直流电离子导入量的影响[J].中国康复医学杂志,2006,21(10):887.
- [16] Shaw J. Development of transdermal therapeutic systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1983, 9(5):579.
- [17] Chan TY. Aconite poisoning following the percutaneous absorption of Aconitum alkaloids[J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 223(1/3):25.
- [18] 殷翠萍.乌头生物碱体外透皮吸收特性研究[D].济南:山东大学,2005.
- [19] 顾玲玲,李俊丽,刘小平,等.乌头碱温敏凝胶的制备及其体外评价[J].中国医药导报,2012,9(34):115.
- [20] 高运军,李丽,李文.癌痛宁巴布剂中乌头碱的体外透皮吸收研究[J].中成药,2008,30(11):1619.
- [21] 赫清雪,王爱武,王楠楠.复方藤乌软膏制备及皮肤安全性考察[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(2):75.
- [22] 刘志敏,牛欣,李海燕.蒙药那如-3巴布剂中新乌头碱的透皮速率测定[J].中华中医药杂志,2005,20(6):381.
- [23] 刘继勇.痹痛宁透皮贴剂的研制[D].济南:山东中医药大学,2002.
- [24] 李文兰,王艳萍,季宇彬,等.渗透促进剂对川乌总生物碱和新乌头碱透皮吸收的影响[J].中国药学杂志,2007,42(17):1316.
- [25] 马玲玲,努尔拉江·帕合尔丁,王丽梅,等.透皮促进剂对散结止痛巴布膏中次乌头碱透皮的影响[J].中国临床药学杂志,2011,20(3):144.
- [26] Mitragotri S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery[J]. *Pharm Res*, 2000, 17(11):1354.
- [27] Zhao L, Fang L, Li Y, et al. Effect of (E)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl octadec-9-enoate on transdermal delivery of Aconitum alkaloids[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(3):290.
- [28] 程薇,赵淑英,牛欣.NX-1型药物经皮吸收仪对新乌头碱透皮速率影响的实验研究[D].北京:北京中医药大学,2008.
- [29] Yuan Y, Cui Y, Zhang L, et al. Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nime-sulide [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 430(1/2):114.
- [30] 顾玲玲.乌头碱智能水凝胶的制备工艺研究[D].武汉:武汉理工大学,2012.
- [31] 顾玲玲,李俊丽,刘小平,等.乌头碱温敏凝胶的制备及其体外评价[J].中国医药导报,2012,9(34):115.
- [32] 李鸿燕,黄春英,叶朝钧,等.乌头乙醇提取物的抗炎镇痛作用[J].中国现代实用医学杂志,2006,5(6):27.
- [33] Angely A. The effects of aconitum alkaloids on the central nervous system[J]. *Prog Neurobiolin*, 1998, 56(2):211.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-10)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA)收录期刊,欢迎投稿、订阅