

经皮渗透促进剂卡必醇的应用和机制

吴莹,钟天耕,马树人(华东理工大学化学与制药学院,上海 200237)

摘要:目的 介绍卡必醇近年来国内外在经皮给药制剂中的研究和应用。方法 分析有关文献资料,对卡必醇的理化性质,以及卡必醇在经皮促渗方面的应用和机制进行总结归纳。结果和结论 卡必醇作为一种优良的渗透促进剂,具有广泛的应用前景。

关键词:卡必醇;渗透促进剂;经皮吸收

中图分类号:R943.43 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)01-0023-03

Application and mechanism of Transcutol as enhancer for percutaneous absorption

WU Ying, ZHONG Tian-geng, MA Shu-ren (College of Chemistry and Pharmaceutics, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize various recent studies and application of transcutol on transdermal drug delivery system.

METHOD Based on the results of this subject from the related literatures, the physico-chemical characteristics of transcutol, the application and the mechanism of transcutol on enhancement of percutaneous penetration were summarized and evaluated.

RESULTS AND CONCLUSION Transcutol has wide prospects of application as a good penetration enhancer.

KEY WORDS: Transcutol; penetration enhancer; percutaneous absorption

卡必醇(carbitol, diethylene glycol monoethyl ether, ethoxydiglycol)^[1],即二甘醇单乙醚,又名二乙二醇乙醚,乙氧基二乙二醇醚等。在国外它的商品名为 Transcutol,文献中常用此商品名表示卡必醇。

卡必醇分子式为 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,无色、无毒、吸水性强的液体,可燃,有中等程度令人愉快的气味,微黏。密度 $d_{20}^{20} 0.9898$,沸点 202.7°C ,蒸气压(20°C) $< 130\text{Pa}$,凝固点 -78°C ,黏度(20°C) $4.5\text{mPa}\cdot\text{s}$,折射率 $n_D^{20} 1.4273$,摩尔气化热 $47.10\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。卡必醇 8h 经人的腹部皮肤吸收速度为 $0.125\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1[2]}$,大鼠口服 LD_{50} 为 $8.69\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。卡必醇与大多数有机溶剂有良好的互溶性,很多脂溶性药物和水溶性药物在卡必醇中都有良好的溶解性。

在经皮给药制剂中,卡必醇最初主要是作为溶剂使用。直到 1988 年 Shukla 等^[3]在制备美托洛尔经皮给药系统时才明确提出,将卡必醇作为透皮促进剂使用。Ritschel 等^[4]也发现卡必醇可以增加灰黄霉素对皮肤的渗透。Bonina 等^[5]等在 1993 年发表的研究中指出卡必醇对脂溶性的睾酮、水溶性的咖啡因都有良好促渗作用。近年来研究表明,卡必醇是一种良好的透皮促进剂,在国外已广泛应用于多种经皮吸收制剂,如软膏、凝胶剂、乳液等。其增渗倍数与药物的分子性质、载体的理化性质及渗透促进剂的配伍密切相关。

1 在制剂中的应用

Watkinson^[6]等研究前列腺素 $\text{E}_1, \text{E}_2, \text{F1}\alpha, \text{F2}\alpha$ 经皮给药,试验用的人皮预先分别用月桂氮酮(氮酮)或卡必醇处理。试验结果表明,前列腺素 $\text{E}_2, \text{F2}\alpha$ 与前列腺素 $\text{E}_1, \text{F1}\alpha$ 有很大差别。对于前列腺素 $\text{E}_2, \text{F2}\alpha$,皮肤未经渗透促进剂预处理,48h 后药物仅渗透 5%,皮肤经卡必醇预处理渗透率可提高到 80%,用氮酮预处理则只有 30%。氮酮和卡必醇同时使用促渗效果比单用卡必醇时略有增加。前列腺素 $\text{E}_1, \text{F1}\alpha$ 经皮渗透较困难,不使用渗透促进剂 48h 后药物的渗透量小于 5%,卡必醇单独使用时促渗效果较弱,与氮酮联用药物的渗透量也仅提高到 10%。可见,卡必醇对有些药物促渗效果很强,对另一些则较弱。

Chiang^[7]等提出卡必醇和单月桂酸丙二醇酯组成的复合渗透促进剂,对甾体类特别有效,单用卡必醇或单月桂酸丙二醇酯对炔诺酮、醋酸炔诺酮酯和左炔诺孕酮都有促渗作用,两者以一定比例混合有协同作用。

卡必醇和单月桂酸失水山梨醇酯联用,对甾体类药物具有良好的促渗作用。Moon 等^[8]研制了雌二醇和醋酸炔诺酮酯贴膏,以裸鼠皮试验,加入 10% 的单月桂酸失水山梨醇酯或 10% 氮酮作为渗透促进剂,雌二醇和醋酸炔诺酮酯的渗透速率分别有所提高,但存在未溶解的晶体。加入 10% 的卡必醇,雌二醇和醋酸炔诺酮酯的渗透速率提高了 2.75 和 2.7 倍。将 10% 的卡必醇和 10% 的单月桂酸失水山梨醇酯同时加入,药物可全部溶解,药物的渗透速率提高了 2.9 倍和 4.2 倍。睾酮贴膏中加入 20% 的卡必醇,药物

的渗透速度提高了 2.9 倍。

卡必醇与其他透皮渗透促进剂联用可使药物透皮速率趋于均衡。Carrara^[9]研制的凝胶剂中同时含有醋酸炔诺酮和雌二醇,对更年期妇女和某些妇科病做激素替代疗法。通过豚鼠皮系统,考察了卡必醇、月桂醇、月桂酸、油酸等多种渗透促进剂的联用效果。2%月桂醇和 5%卡必醇联用时,对雌二醇无明显的促渗作用,而炔诺酮 24h 的渗透速率提高了 1.2 倍。在雌二醇和炔诺酮凝胶中分别加入 2%月桂醇和 5%卡必醇,进行 24h 的透皮试验,前 8h 月桂醇的促渗效果优于卡必醇,而卡必醇在较长时间(16, 24h)的应用中具有显著优势。当两者合用时,可促进药物在 24h 内较均衡的透过皮肤。卡必醇与油酸联用时雌二醇的渗透速率是单用卡必醇的 1.7 倍,高于月桂醇和卡必醇联用,是癸醇与卡必醇联用的 1.7 倍。在含有 5%卡必醇的炔诺酮凝胶中分别加入月桂醇、油酸,癸醇都可以显著提高促渗效果,增渗倍数分别为 4.5 倍、3.5 倍和 2.4 倍。

增加卡必醇的用量,可增加药物在皮肤内的积累量,减少药物在血液中的浓度。Panchagnula 等^[10]研究发现,含有卡必醇的凝胶大大提高了地塞米松、氢化可的松在皮肤内积累量,减少了药物的透过量。地塞米松和氢化可的松在皮肤内积累量分别是不含卡必醇的 19 倍和 87 倍。在凝胶中加入卡必醇,可使地塞米松和氢化可的松 96h 后的血药浓度降低 58%,从而达到减少药物不良反应的目的。

Osborne^[11]研制了氨苯砒水凝胶治疗痤疮和疱疹。氨苯砒是亲脂性药物,不溶于水。通过调节氨苯砒和卡必醇的比例,使凝胶中溶解状态和微晶状态的氨苯砒具有适当的比例,使用时溶解的氨苯砒直接进入皮肤,微晶状态的氨苯砒进入毛囊皮脂腺的上部,而不能透过角质层,在此形成了药物的储存库,可延长治疗时间。其中卡必醇既是渗透促进剂又是溶剂。

为提高伯氨喹治疗疟疾的疗效及减少其不良反应,Mayorga 等^[12]研制了伯氨喹的透皮吸收治疗装置,考察伯氨喹及其盐的透皮效果。在基质中分别加入聚山梨酯-80(吐温-80)、卡必醇、二壬酸丙二酯、丙二醇和油酸作为渗透促进剂。以裸鼠皮进行实验表明,单用卡必醇对伯氨喹的透皮吸收无显著促进作用,但和二壬酸丙二酯联用时增渗倍数达 9.5。

Puglia 等^[13]研制了劳拉西洋(氯羟安定)和氯硝西洋(氯硝安定)的水醇凝胶,分别以卡必醇、丙二醇、氮酮和柠檬烯作为渗透促进剂,卡必醇的促渗效果仅次于丙二醇和氮酮联用。在凝胶中加入 20%卡必醇,氯羟去甲安定和氯硝安定的增渗倍数分别是不加卡必醇的 2.02 和 1.71 倍。

Harrison 等^[14]使用非甾体消炎镇痛药(保泰松、吲哚美辛等)研制治疗痛经的阴道内药物释放系统(如塞、环、栓等),发现卡必醇是最佳的渗透促进剂。

Bialik 等^[15]在对布洛芬的人体皮肤透过实验中发现,单用卡必醇溶解布洛芬并不能增加它的透过量。而卡必醇和水的混合溶剂可提高布洛芬的透过量,其原因是因为布

洛芬易溶于卡必醇,单用卡必醇,药物难以扩散到皮肤中去。加入水后,降低了它在溶剂中的溶解度,从而增加了透过皮肤的能力。

Touitou 等^[16]在研究抑制牛皮癣引起结缔组织增生的茶碱软膏中,应用了卡必醇。在聚乙二醇为基质的软膏中分别加入 10%油酸、20%丙二醇、20%卡必醇作为渗透促进剂,药物在裸鼠皮肤的增渗倍数分别为 163 倍和 35 倍和 62.4 倍。卡必醇与油酸联用时,增渗倍数高达 260 倍。在以吐温-80 和山梨聚糖-80 为基质的乳膏中,卡必醇与油酸联用的透皮效果优于丙二醇和油酸联用。而在卡波姆水醇凝胶中,同时加入卡必醇和油酸,茶碱的增渗倍数仅为 8。可见使用渗透促进剂的效果与载体的理化性质也有密切关系。实验还发现,对活体动物 24h 给药后的真皮层进行放射显影,含有卡必醇和油酸的软膏,药物可到达真皮层;软膏中不加渗透促进剂,则茶碱不能进入真皮层。

Touitou 等^[17]在茶碱研究的基础上,于咖啡因的聚乙二醇基质软膏中加入 20%卡必醇和 10%油酸,其渗透速率增加了 9 倍,但药物在皮肤内的积累量并没有显著增加。若在咖啡因水溶液中加入相同的渗透促进剂,渗透速率则增加 40 倍,同时药物在皮肤内的积累量提高了 3.5 倍。

Kamuhawa 等^[18]通过荧光法研究了 0.01%~1.0%的金丝桃素在聚乙二醇软膏、卡波姆凝胶、西士马哥乳膏、凡士林等不同基质中的透皮情况。金丝桃素可治疗多种皮肤病,如牛皮癣。在各种基质中分别加入卡必醇或异亚丙基丙三醇作为渗透促进剂。实验表明,金丝桃素的透皮更取决于基质。在凡士林、聚乙二醇软膏或卡波姆凝胶中加入卡必醇对药物透皮吸收无明显作用,而在乳化软膏,西士马哥乳膏中加入卡必醇有良好的促渗作用。

洋苏草可作为口腔抗炎药,它的精油中含有多种萜烯,如 β -蒎烯、桉油精、 α -松油醇、沉香醇等。Ceschel 等^[19]研究了洋苏草精油在不同剂型(凝胶、微乳、微乳凝胶)中的透皮情况,从而考察了不同剂型对药物的渗透系数的影响。猪口腔黏膜试验表明,微乳凝胶中加入 10%和 20%的卡必醇,药物的增渗倍数分别为 16 倍和 22 倍。含卡必醇 20%的微乳凝胶剂,精油中所有成分都有较高的渗透系数,为最佳剂型。

卡必醇还广泛应用与许多化妆品中。Jeong 等^[20]对化妆品中的活性物质进行透皮实验,其活性物质为维生素、增白剂、自由基清除剂等,卡必醇既是溶剂又是渗透促进剂。各种活性物质在卡必醇中的溶解度远高于丙二醇、丁二醇、丙三醇,卡必醇增加了活性物质的渗透率从而提高它们的功效。5%的卡必醇分别与脱水山梨醇月桂酸酯(司盘 20)、二甲基亚砜、油酸、丙二醇等渗透促进剂联合使用,发现卡必醇与司盘 20 联用活性物质的透过量可增大 8 倍,与二甲基亚砜联用透过量增大近 5 倍,与油酸联用透过量增大了 2 倍。

2 卡必醇的促渗机制

早期的研究^[21]认为卡必醇进入皮肤改变了皮肤组织

的整体结构。后来有学者^[10]认为卡必醇可使皮肤细胞脂质膨胀,而不变更脂质双分子层结构。脂质的膨胀更利于药物的储存,从而提高药物在皮肤内的积累量。

随着仪器分析技术的发展,对促渗机制的研究已深入到分子水平。Harrison 等^[22]由衰减全反射傅里叶变换红外分光计测定渗透物在离体人皮中有关扩散的参数,联合由Franze 扩散池测定的和计算得到的扩散参数加以分析比较,得出卡必醇的渗透机制。卡必醇不影响皮肤脂质的相变温度,提高了药物的透过量而并没有改变时滞,可见它并不增加皮肤脂质的流动性,而是增加渗透物在角质层的溶解度。

Puglia 等^[13]对氯羟安定和氯硝安定的水醇凝胶研究发现,氮酮和丙二醇提高了扩散系数,而卡必醇提高了分配系数,从而增加药物在皮肤内的积留。

目前多数研究认为:卡必醇不改变皮肤的结构,而是通过改变药物在皮肤和载体间的分配系数,提高了药物的渗透系数,从而增大药物的透皮吸收。药物渗透系数的大小主要取决于药物在皮肤和载体间的分配系数和药物在皮肤中的扩散系数。所以卡必醇与能提高扩散系数的渗透促进剂联用(如丙二醇,油酸,氮酮等),可以进一步提高渗透效果。

卡必醇能促渗多种类型的药物,与多种渗透促进剂有协同作用,可应用于多种经皮吸收剂型。很多中药提取物中既有水溶性成分,又有脂溶性成分,如果选用卡必醇作为渗透促进剂,通常在制剂工艺和药物透皮效果上都有良好的作用。目前市场上卡必醇的价格不到氮酮的一半,使用卡必醇可适当降低药物成本。可见卡必醇作为一种优良的渗透促进剂,在透皮吸收制剂中有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 最新工业助剂大全编写组. 最新工业助剂大全(上卷)[M]. 北京:化学工业出版社,1997,1041-1042.
- [2] Dugard P H, Walker M, Mawadsley S J, *et al.* Absorbition of some glycol ether through human skin *in vitro*[J]. *Enviro health Perspect*,1984,57:137.
- [3] Shukla, Alul J, Mahashabde, *et al.* Novel uses of Gelucires and Transcutol in drug formulations[J]. *Gattefosse Rep*,1988,81:55.
- [4] Ritschel WA, Hussain AS. Influence of selected solvents on penetration of griseofulvin in rat skin *in vitro*[J]. *Pharm Ind*, 1988,50:483.
- [5] Bonina FP, Carelli V, Colo GD, *et al.* Vehicle effects on *in vitro* skin permeation of and stratum corneum affinity for model drugs caffeine and testosterone[J]. *Int J Pharm*,1993,100:41.
- [6] Watkinson AC, *et al.* Aspect of the transdermal delivery of prostaglandins[J]. *Int J Pharm*,1991,74:229.
- [7] Chiang CM, Gary WC. Skin permeation enhancer compositions and methods and transdermal systems associated there with[P]. U.S.P 5053227,1991,10.
- [8] Moon, Cheol, Ryoo JP, *et al.* Composition for the transdermal administration of steroid drugs[P]. WO 98 32465 1998,7.
- [9] Carrara DA novel composition for transdermal administration of an estrogen, a progestin or a mixture thereof[P]. EP811381, 1997,10.
- [10] Panchagnula R, Ritschel WA. Development and evaluation of and intracutaneous depot formulation of corticosteroids using transcutol as a cosolvent: *in vitro*, *ex vivo* rat studies[J]. *J Pharm Pharmacol*,1991,43:609.
- [11] Osborne OW. Topical pharmaceutical gels comprising polymers and therapeutic agents[P]. WO 98 10746,1998,5.
- [12] Mayorga P, Puisieux F, Couarraze G, Formulation study of a transdermal delivery system of primaquine, [J]. *Int J Pharm*, 1996,132:71.
- [13] Puglia C, Bonina F, Trapani G, *et al.* Evaluation of *in vitro* percutaneous absorption of lorazepam and clonazepam from hydro-alcoholic gel formulation[J]. *Int. J. Pharm.*,2001,228:79.
- [14] Harrison DC, Liu JH, Ritschel WA. Device and method for treatment of dysmenorrhea[P]. WO98 56323,1998,12.
- [15] Bialik W, Walters KA, Brain KR, *et al.* Some factors affecting the *in vitro* penetration of ibuprofen through human skin[J]. *Int J Pharm*,1993,92:219.
- [16] Touitou E, Levi-Schaffer F, Shaco Ezra, N, *et al.* Enhanced permeation of theophylline through the skin and its effect on fibroblast proliferation[J]. *Int J Pharm*,1991,70(1-2):159.
- [17] Touitou E, *et al.* Modulation of caffeine skin delivery by carrier design: liposomes versus permeation enhancers[J]. *Int J Pharm*,1994,103:131.
- [18] Appolinary RK, Karel RG, Peter AD. Investigation of the absorption of Hypericin into the skin of hairless mice[J]. *J Pharm Pharmacol*,2000,52:487.
- [19] Ceschel GC, Maffei P, Moretti MDL, *et al.* *In vitro* permeation through porcine buccal mucosa of Salvia desoleana Atzei & Picci essential oil from topical formulations[J]. *Int J Pharm*,2000,195:171.
- [20] Seong HJ, Wan GC, Jong KC, *et al.* A systematic approach to cosmetic patch development[J]. *Allured's Cosmetics & Toiletries*,2001,116:39.
- [21] Falson FR, Lhuertas, Blouquin P, *et al.* Characterization of the enhancing effect of a vehicle in a transdermal system[J]. *Drug Dev Ind Pharm*,1989,15:2393.
- [22] Harrison JE, Watkinson AC, Green DM, *et al.* The relative effect of Azone and Transcutol on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum[J]. *Pharma Res*,1996,13(4):542.

收稿日期:2002-05-21