

生物酶技术冷榨茶油在经皮给药系统中的应用研究及药效评价

陈 军

(赣南卫生健康职业学院医学基础部,江西赣州 341000)

摘要:目的 分析生物酶技术冷榨茶油在经皮给药系统中的应用药效。方法 采用预处理皮肤法,对比冷榨法茶油组、橄榄油组和无渗透剂组三组对药物经皮吸收的作用。用零流速定量微透析法及零净流量定量微透析法测定体外活化皮肤中细胞外药物浓度。结果 结果显示,在山茶油及橄榄油作用下氟比洛芬的经皮透过率均显著增强, $P<0.05$,且山茶油的促渗效果更明显,与对照组差异 $P<0.01$ 。结论 山茶油能够增强经皮渗透率,其效果强于橄榄油,可以将其作为新的促渗剂在经皮给药制剂中加以应用。

关键词:生物酶技术;冷榨茶油;经皮给药系统;应用

中图分类号:R944.1

文献标识码:B

文章编号:3006-0036(2024)05-0018-03

DOI:10.12462/FMR.issn3006-0036.2024.05.006

Application Research and Efficacy Evaluation of Cold Pressed tea Oil Using Biological Enzyme Technology in Transdermal Drug Delivery System

Jun Chen

(Medical Fundamentals Department of Gannan Health Vocational College, Jiangxi Ganzhou 341000)

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy of cold pressed tea oil using enzymatic technology in transdermal drug delivery systems. **Method** Pre treated skin method was used to compare the effects of cold pressed tea oil group, olive oil group, and non penetrating agent group on transdermal drug absorption. Measure the extracellular drug concentration in activated skin in vitro using zero flow rate quantitative microdialysis and zero net flow quantitative microdialysis methods. **Result** The results showed that the transdermal permeability of flurbiprofen was significantly enhanced under the action of camellia oil and olive oil, with $P<0.05$, and the promoting effect of camellia oil was more pronounced, with a difference of $P<0.01$ compared to the control group. **Conclusion** Camellia oil can enhance transdermal permeability, and its effect is stronger than olive oil. It can be used as a new penetration enhancer in transdermal drug delivery formulations.

Keywords: biological enzyme technology; cold pressed tea oil; transdermal drug delivery system; application

经皮给药系统(Transdermal therapeutic system, TTS)是促进药物穿透皮肤进入血液循环的治疗系统。这种治疗方法具有显著优势,可以避免常规用药方案中药物对于脏器的损害,不经过肝脏的“首过效应”并减轻对胃肠道系统的损伤,并在血液中维持药物浓度的稳定,从而确保药效在较长时间内持续发挥作用,对于患者身体的负面影响相对更小。皮肤作为身体重要器官之一,对于人体的组织起到保护作用,能够避免机体水分的流失,维持电解质的平衡,防止有害物质的侵入等^[1]。皮肤主要构成包括表皮、真皮以及皮下组织、附属器官,其中药物透皮转运过程的最主要障碍为表皮层的角质层,因为角质层细胞及脂质的特殊排列结构,使得药物渗透阻滞。为了减少皮肤对于药物渗透的屏

障作用,则需要借助于渗透促进剂发挥作用,使得药物有效剂量能够充分吸收,从而达到最佳药效。本文分析了生物酶技术冷榨茶油在经皮给药系统中的应用及药效,具体内容作如下报道。

1 山茶油在经皮给药系统中的应用价值

1.1 山茶油及其应用价值

目前,为了提升皮肤对于药物吸收的渗透性通常选用的经皮透过方法包括物理方法、化学方法及药剂学方法,其中药剂学方法指的是应用微乳、脂质体或醇质体作为外层物质将药物置于其中,转运到皮肤深层;物理方法包括微针、离子导入法、电穿孔法等。微针治疗方法较为新颖,能够无痛将

作者简介:陈军,硕士研究生,副教授,研究方向为心血管疾病预防治疗,医学教育改革。

基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目“基于生物酶技术冷榨法探讨茶油经皮给药系统作用的实验研究”(GJJ171436)

角质层穿透,且可以持续给药,确保剂量的合理性,多用于大分子药物的透皮传递;化学方法主要以亚砷类、脂肪酸及其酯类等物质作为递质来达到改变皮肤屏障的目的,且不会对皮肤的损害。目前山茶油作为一种经皮给药系统的重要递质被研究者所重视,因其成分与皮肤类似,不会对皮肤结构产生影响,能够促进药物吸收溶解,减少药物的副作用^[2]。

山茶油源自山茶科植物——油茶树的种子,经过加工提炼而成。具有抗氧化性能、护肝效果以及降低心脑血管疾病风险等功能,展现出了极高的营养保健价值。山茶油中富含丰富的不饱和脂肪酸,其脂肪酸的组成包括油酸85%、亚油酸4.5%、硬脂酸2.4%、棕榈酸7.4%,且山茶油具有不易被氧化、不易干燥、稳定性高等特点,成分与皮肤分泌油脂有诸多相似之处,更容易作为皮肤用油投入使用,也是常见的化妆品物质之一,可以作为软膏基质、注射基质使用^[3]。而此次研究所应用的生物酶技术冷榨法制茶油,其油脂后处理工艺采用了较为前沿的酶法酯化脱酸技术,利用脂肪酶这种生物催化剂的高活性,催化油脂中游离的脂肪酸和甘油反应,生成甘油三酯,同时大大降低油脂的损失,有效降低游离脂肪酸的含量及油脂的过氧化值,增加油酸和亚油酸含量,更加显著地发挥促渗透作用。

1.2 冷榨法与热榨法对茶油成分的影响

传统的土法压榨法中的蒸炒处理会导致山茶油中的天然成分遭到破坏,山茶油经过预处理工序后,在高温作用下,营养物质会被氧化,产生多环芳烃等危害物,影响了其功能的发挥,而基于生物酶技术冷榨法制备茶油的工艺,主要借助于物理机械的压力榨取,不经过高温蒸、炒处理,压榨过程中温度不超过60℃,油脂更多地保留了各类固有成分存在于未变形的蛋白细胞中,亚麻酸、亚油酸等未遭到破坏,减少了对人体有害的反式脂肪酸的生成,保留了VE、甾醇、类胡萝卜素等大量的生物活性物质及内源性抗氧化剂。避免了因为高温而导致的茶油色泽、味道上的瑕疵,及传统工艺中存在的诸如化学物质与茶油直接的接触及二次污染等问题。两者对比之下,热榨茶油,其油酸、亚麻酸、硬脂酸等脂肪酸经高温处理,发生氧化分解,导致其有效成分含量下降,而低温榨油保存了油料中的天然成分和生理活性物质。冷榨茶油与热榨茶油的成分比较见表1,冷榨茶油与热榨茶油的理化指标差异见表2。

本次研究基于生物酶技术冷榨法制茶油,通过增加油酸和亚油酸含量,建立动物经皮给药系统模型,研究茶油在经皮给药系统中的作用,为下一步茶油的药用开发提供理论和实验依据。生物酶技术冷榨法制茶油的具体流程如图1所示。

表1 冷榨茶油与热榨茶油的成分比较

成分	在茶油中的质量分数/%	
	冷榨	热榨
油酸	75.00-87.00	75.02-80.38
亚麻酸	8.00-14.56	8.03-10.83
亚麻油酸	0.62-0.89	0.53-0.83
硬脂酸	1.09-1.10	0.52-1.08
VE	0.99	0.86

表2 冷榨茶油与热榨茶油的理化指标差异

项目	指标	
	冷榨	热榨
碘值/(g·(100g) ⁻¹)	83-89	≥85
皂化值(KOH)/mg·g ⁻¹	193-196	188-196
酸价/mg·g ⁻¹	≤0.2	≤0.3
过氧化值/mmol·kg ⁻¹	0-5	≤6.0

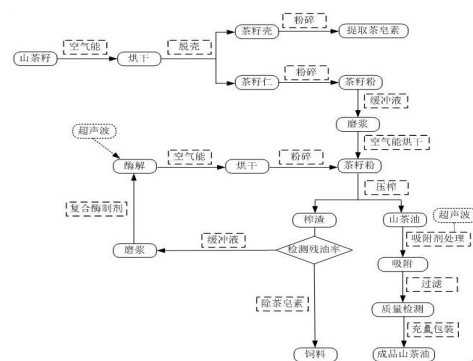


图1 生物酶技术冷榨法制茶油具体流程

生物酶技术冷榨法制茶油所应用的仪器为YB-260液压榨机、6YL-180螺杆压榨机、7890A-5975CGC-MS联用仪,将新鲜样品于烘箱中40℃烘至半干,脱蒲,再于烘箱中烘至含水率(6±2)%,装于PE袋中真空密封,冷藏备用。使用前脱壳、粉碎。将脱壳、粉碎的油茶籽粉,用棉布包好,加入YB-260液压压榨机中,常温加压压榨,保持压力60 MPa,15 min后收集压榨出的山茶油,离心除杂。采用酶促酯化脱酸的方法对山茶油进行脱酸,在酯化剂及适当的温度条件下,使山茶油中的游离脂肪酸与甘油发生酯化反应。这种方法可以防止山茶油中的不饱和脂肪酸发生氧化,而且能够提高油的精炼率。常见用酶包括Lipozyme RMIM、Novozym 435、苏柯脂肪酶等,不同脂肪酶的催化效果不同,其中,脂肪酶Lipozyme RMIM的脱酸效果最好,脂肪酶Novozym 435的脱酸效果次之,苏柯脂肪酶的脱酸效果一般。此次研究应用复合酶试剂,加入适量的甘油和脂肪酶,在高真空环境持续搅拌并加热到所需温度,让油中的游离脂肪酸与甘油进行酯化反应,生成甘油三酯,降低游

离脂肪酸的含量及油脂的过氧化值,增加油酸和亚油酸含量。

2 不同渗透剂在非甾体抗炎药经皮给药系统中应用

氟比洛芬(Flurbiprofen, FP)是一种非甾醇类抗炎止痛药,主要应用于风湿性关节炎和骨关节炎的治疗,通过抑制前列腺素生成,从而达到减缓疼痛的效果。但因其半衰期较短,且在服用之后容易产生不适感,因而需要控制药物释放率,以达到延长用药周期的目的。角质层为药物透皮转运的主要障碍,因此在进行经皮给药系统的建立时,需要应用渗透促进剂来降低皮肤屏障在治疗疾病时的阻碍作用,山茶油作为新的促渗剂其主要成分脂肪酸和萜类物质对药物经皮吸收有促进作用,基于此,本次研究采用预处理皮肤法,对比冷榨法茶油组、橄榄油组和无渗透剂组三组的作用,分析其主要影响成分。

2.1 试验方法

此次研究中氟比洛芬、山茶油、橄榄油为购买品,大鼠皮肤样品取自于雄性大鼠腹部皮肤,研究1组、研究2组均应用两室扩散池系统,将动物麻醉后进行剃毛处理,随后分别将渗透促进剂山茶油、橄榄油均匀涂抹于研究1组、研究2组动物皮肤表面,预处理1分钟之后,将渗透促进剂擦拭干净。对照组无需进行任何处理。将皮肤处理后剥离脂肪组织,角质层置于双室扩散池,给药池为3mL含1mg/mL药物的磷酸盐缓冲生理液,接受液为3mL磷酸盐缓冲生理液,有效扩散面积为0.95cm²。在整个实验过程中保持经皮渗透条件,使用电磁搅拌机连续搅拌,在不同时间从接收液中取样品溶液400μL并随后补充,将样品溶液加入相同体积的内标液中离心,取上清液20μL测定药物浓度。本研究中应用零流速定量微渗析法(zero flowmethod, ZF)及零净流量定量微渗析法(zero net flux-method, ZNF)测定体外活化皮肤中细胞外药物浓度,实验设备为微渗析泵(EICOM Co., LTD, Japan),分析方法以灌注液流速及物质浓度梯度理论为依据,对评价经皮制剂生物平衡度具有重要意义。

2.2 数据处理

此次研究中应用Fick's扩散定律描述药物通过皮肤渗透的被动扩散过程,药物累积渗透量Q计算公式如下:

$$Q=(C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V) / A$$

其中C_n为第n个取样点的药物浓度,V₀为接受液总体积,C_i为第i个取样点的药物浓度,V为每次取样体积,A为有效扩散面积,即为0.95cm²。通过分析Q变化来分析渗透促进剂对药物经皮渗透作用促进的程度,用渗透倍数来表示,分析未用

渗透剂处理及用渗透促进剂预处理之后药物的稳态渗透速率。实验重复三次并取数值的平均值。此次所应用的统计学处理用Dunnett及Tukey-Kramer法进行组间验证,差异存在标志为P<0.05。

2.3 结果分析

对比山茶油、橄榄油及无渗透剂处理大鼠腹部皮肤的不同时间的累积渗透量结果可见,未用任何促渗剂处理的大鼠腹部皮肤时的稳态渗透速率为1.10×10⁻³μg/cm²s,用山茶油预处理皮肤后,其经皮透过率极显著增加,稳态渗透速率为3.79×10⁻³μg/cm²s,用橄榄油则为2.35×10⁻³μg/cm²s。由此可知应用山茶油的研究1组能够明显增强氟比洛芬皮肤透过率,与研究2组橄榄油之间存在显著差异(P<0.05),与对照组之间差异更为明显(P<0.01)。

3 讨论

影响药物经皮吸收效果的因素包括药物、皮肤条件及给药剂因素,药物的相对分子量、熔点及油水配比系数均会造成对于吸收效果的影响,如果药物的油性较大则更容易被吸收,但如果油性过大也会影响吸收效果,油水分配系数到达一定的数值之后将不再对渗透系数产生影响。分子量和熔点会影响药物最大吸收量,通常情况下熔点升高则透过量会一定程度降低,为了确保药物的最佳吸收效果,需要严格控制药物的理化性质。氟比洛芬是一种常见的非甾醇类抗炎药具有较好的抗痛、消炎作用,但在应用时很容易造成对于患者机体的不良反应,产生胃肠道不适等症状,因此在使用时需要控制剂量,延长作用时间。山茶油为红山茶种子去除种皮后所得的脂肪油,因营养成分与橄榄油极为相似可做软膏的基质,有研究显示山茶油能够增强经皮渗透率,其效果强于橄榄油,可以将其作为新的促渗剂在经皮给药制剂中加以应用。此次研究主要分析了橄榄油、山茶油对于氟比洛芬经皮吸收的促渗透活性,研究结果显示氟比洛芬经过橄榄油及山茶油预处理的大鼠腹部皮肤的经皮透过率显著增强,且山茶油具有更强的促渗透作用,可将其作为有效促渗剂推广使用。

参考文献:

- [1]刘沿,胡小垒,许可洪,等. 经皮给药系统皮肤模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2024,34(02):122-128.
- [2]关继华,黎贵卿,江燕,等. 加工方式对茶油主要营养成分的影响[J]. 广西林业科学,2023,52(04):504-508.
- [3]丁嘉信,李荣荣,王艳莉,等. 经皮给药系统及技术研究进展[J]. 中国医药科学,2023,13(15):39-42.