

蚊虫驱避剂及其剂型的研究进展

郑璐璐^{1,2,3}, 宋洪涛^{1,2} (1. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 福建医科大学福总临床医学院药学科, 福建 福州 350025; 3. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350004)

[摘要] 植物源驱避剂, 具有安全、环保、毒副作用小等特点, 目前对其研究重点在于筛选高驱避活性成分。本文通过查阅近年来的文献资料, 对蚊虫驱避剂剂型的研究进展进行综述, 为蚊虫驱避剂剂型的研究开发提供科学依据。

[关键词] 蚊虫; 驱避剂; DEET; 剂型

[中图分类号] O62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0168-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.004

Progress on type and formulation of mosquito repellent

ZHENG Lu-lu^{1,2,3}, SONG Hong-tao^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China; 2. Department of Pharmacy, School of clinical medicine of Fuzhou General Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 3. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

[Abstract] Natural repellent had the characteristic of safety, environmental friendliness, little toxicity and so on. Its research was mainly concentrated on screening the high active constituent. By searching literatures of recent years, the current situation about the formulation of mosquito repellent was summarized, in order to provide scientific basis for the research and development of mosquito repellent formulation.

[Key words] mosquito; repellent; DEET; formulation

蚊虫是四害之一, 种类多、繁殖快、分布广。除少数种类外, 大多数都吸血, 对人畜不但会骚扰和叮刺, 而且还能传播多种疾病, 危害很大, 为重要的医学昆虫^[1]。

目前, 蚊虫危害的防治主要采用化学杀虫剂和蚊虫驱避剂。化学杀虫剂虽然强有力, 但其大量使用所造成的耐药性及环境不友好等问题日益受到重视。蚊虫驱避剂的作用机理是蚊虫会选择避开含有驱避剂的信号源或是被驱避剂所扰动而减少对人类的侵袭, 使人们免遭蚊虫骚扰, 减少虫媒疾病的传播。驱避剂一般不会危害环境或破坏生态平衡, 因此其研究和应用受到广泛重视。

1 蚊虫驱避剂的种类

蚊虫驱避剂包括天然驱避剂和化学合成驱避剂。

1.1 天然驱避剂 天然驱避剂主要以植物源为主, 来源于植物的根、茎、叶、花等, 其使用有悠久的历史。早在古代, 人们就已经开始使用一些植物来驱避害虫。近年来, 随着人们环保和生态意识的提高, 植物

源蚊虫驱避剂毒性低的优势逐渐凸显, 其研究和开发日益受到重视。近几年来, 为了挖掘具有更好驱避活性的植物源驱避剂, 世界各国都对大量的植物做了进一步的研究。研究证明, 具有驱避活性的植物主要有香茅、百里香、迷迭香、薄荷、胡椒薄荷、松树、罗勒属、薰衣草、大蒜、肉桂、玉树、柠檬草等。

目前报道的天然驱避剂中, 萜类占了相当大的一部分, 多为萜类的酯类、醇类、酮类等, 也有生物碱、黄酮类等。萜类驱避剂中, 有许多具有较好驱避效果, 且具有芳香性, 使人在嗅觉和心理上乐于接受。更重要的是具有低毒、刺激性小、对人与环境无害、使用安全等优点^[2]。

美国衣阿华州立大学昆虫实验室, 对天然来源昆虫驱避剂进行了大量调查研究, 发现两种高驱避活性植物桑橙和假荆芥(亦称猫薄荷), 其中桑橙香油中的活性成分就包含多种倍半萜类化合物, 假荆芥香精油的活性成分是荆芥内酯: Z, E-和 E, Z-异构体^[3]。

Park等^[4]从麝香草属植物百里香的精油中分离出香芹酚、对-聚伞花素、芳樟醇、 α -松油烯、麝香草酚等5种单萜化合物, 并对库蚊做了驱避实验, 结果显示 α -松油烯和香芹酚表现出比N, N-二乙基间甲苯甲酰胺(DEET)更好的驱避活性, 而麝香草酚

[作者简介] 郑璐璐(1987-), 女, 硕士研究生. E-mail: salooloo7@foxmail.com.

[通讯作者] 宋洪涛. Tel: (0591) 83712298, E-mail: sohoto@vip.sohu.com.

显示出的活性和 DEET 相当。

王宗德等^[5] 通过从 32 个萜类化合物中初步筛选具有驱避活性的品种,发现有 8 个化合物对白纹伊蚊表现出一定的驱避活性。Zhang 等^[6] 发现异长叶烯酮(天然倍半萜类)驱避埃及伊蚊、斯氏按蚊驱避效果显著,且对肩突硬蜱若虫也有较明显的驱避作用。

李黎等^[7] 提取迷迭香茎叶植物精油,发现精油化学成分中含有驱蚊活性物质:柠烯、樟脑、Eucalyptol、(+)-4-萜烯、1-甲基-4-(1-甲基亚乙基)-环己烯、 β -蒎烯等,对白纹伊蚊的驱避效果达到国标驱避剂评价的 B 级标准。

目前天然驱避剂存在的主要问题是驱避害虫的高效性和持久性较低。在植物资源开发与保护、对环境和生态的影响、经济效益和社会效益等方面需要慎重考虑。

1.2 合成驱避剂 化学合成驱避剂是由人工合成的具有驱避昆虫作用的活性化学物质。

驱蚊油 DMP(邻苯二甲酸二甲酯),是 1929 年美国研制出第一个人工合成驱避剂。19 世纪 40 ~ 80 年代,DMP 作为一种广谱驱避剂运用相当广泛。国内 DMP 的运用被其他活性成分,如驱蚊灵所替代。而印度在 DEPA(N,N-二乙基苯乙酰胺)发现之前,DMP 一直作为其标准的驱避剂^[8]。

DEET(N,N-二乙基间甲苯甲酰胺)是 1956 年美国研制开发的,其广谱、高效、安全等优点,使其一发现就成为了驱避剂中的金标准^[8]。

DEPA(N,N-二乙基苯乙酰胺)就是基于 DEET 的骨架结构从 120 多种酰胺取代基中发现的驱避活性与 DEET 相当的化合物,而且是一种较为安全高效的蚊虫驱避剂。

Kalyanasundaram 等对 DEPA 和 DEET 乳剂在实验室和现场的驱避试验进行了比较,结果显示它们的效果相当。DEPA 的油性基质在 1.0 mg/cm² 表现出很好的驱避效果,时间达 6 ~ 8 h。而且毒理学研究表明,DEPA 是安全的^[9]。

羟哌酯(Picaridin, KBR 3023, 羟乙基哌啶羧酸异丁酯)为无色液体,是拜耳公司 80 年代后期开发的产品。早在 2005 年已在除加州和纽约州以外的美国其他州使用,在美国目前还是一种新产品。据称它的药效与避蚊胺相当。试验显示:20% 羟哌酯对希伯来钝眼蜱虫产生 1 h 100% 空间驱避作用,涂抹后 2 ~ 4 h 驱避效果降低至约 55%^[10]。

李洁等将不饱和环烷甲酰氯与二乙胺缩合制得一种新型脂环驱避剂——R202(环烯酰胺驱避剂),经测定 10% R-202 酞剂对埃及伊蚊绝对驱避时间为 9 h,而同样条件下 10% DEET 酞剂其绝对驱避时间

为 7.5 h^[11]。

贾家祥等用甲苯、邻甲苯甲酸与乙二酞缩合制得新型驱避剂 R301,驱蚊活性按 GB/T 17322.10-1998 规定进行试验,在浓度为 7% 时对白纹伊蚊有效保护时间平均为 (3.80 ± 0.86) h,100% 保护率的时间为 3 h^[12]。

陈金珠等由薄荷醇合成了乙酸薄荷酯和丙酸薄荷酯,并采用国标的方法对薄荷醇及其乙酸酯和丙酸酯的驱蚊活性进行了测定,结果显示薄荷醇对白纹伊蚊具有一定的驱避效果,而薄荷醇的乙酸酯和丙酸酯的驱避活性很低^[13]。

郑剑等利用烯酸乙酯依次与丁胺、乙酰氯反应制备伊默宁,即 IR3535,3-(N-正丁基乙酰胺基)-丙酸乙酯,实验证明以丙烯酸乙酯为原料合成出的伊默宁原药摩尔收率为 82%;实验室药效测试显示 10% 的伊默宁 0.120 mg/cm² 剂量,对白纹伊蚊有效保护时间为 6 h,现场应用对蚊虫有效保护时间为 5 h^[14]。

Frances 等,在澳大利亚昆士兰州实地评估了 IR3535 和避蚊胺的蚊虫驱避活性。DEET 表现出 > 95% 的保护率达 5 h,IR3535 仅表现出相当水平驱避作用时长为 1 h,效果相对逊色于 DEET^[15]。

2 蚊虫驱避剂的剂型

驱避剂的使用效果常常受到多种因素的影响,直接因素诸如吸血昆虫种类、密度和虫龄、生理状态、个人差异、使用环境等;间接因素诸如驱避剂的种类、使用剂量、剂型等。对同一种驱避剂来说,其剂型不同驱避效果也不同。在有效成分含量或浓度相同情况下,膏剂优于乳剂和酞剂,霜剂优于乳剂和膏剂。

蚊虫驱避剂的剂型主要有乳剂、油膏、霜膏、酞剂、喷雾剂、气雾剂、驱蚊摩丝、驱蚊爽身粉、驱蚊纸巾、驱蚊皂或蜡块等。不同驱避剂的驱避效果有差异,以有效保护时间排序:霜剂 > 酞剂 > 摩丝 > 爽身粉 > 喷雾剂 > 气雾剂 > 皂型^[16]。

驱避剂的应用研究,关键是解决皮肤吸收及皮肤表面蒸发的的问题^[16]。近年来研究的一些新剂型多数为缓释剂型,可以使驱避活性成分缓慢释出,有效地减少吸收和蒸发,达到长效驱避的目的。

2.1 凝胶剂 外用凝胶剂作为新型的外用制剂,具有良好的生物相容性,且制备工艺简捷,易于涂布,无气闷、油腻感,易洗除,不污染衣物,对皮肤和黏膜无刺激性,尤其能够产生缓释、控释、脉冲释药作用。凝胶型驱避剂是一种极具发展潜力的新剂型^[17]。

董桂蕃等研制了以水性高分子化合物为载体的透明状凝胶剂型,在实验室进行了驱蚊实验和动物毒性实验,对白纹伊蚊和埃及伊蚊的完全有效时间

为 (6.46 ± 2.22) 和 (7.60 ± 2.19) h。其毒性低,使用安全,与普通驱蚊霜剂和驱蚊酊剂相比,均延长了有效保护时间^[18]。

林立辉等选用亲水性的 CMC-Na 和 PVA-124 混合胶浆制备复方樟脑凝胶驱避剂,具有良好的涂展性、成膜性、稳定性;与皮肤表面有很好的耦合性,使之形成稳性膜,局部舒适并具缓释、增稠和稳定作用。由此可见,该剂对提高易分解、易挥发药物的稳定性,延长持效期具有重要作用^[19]。

2.2 聚合物制剂 聚合物制剂就是一种非常好的缓释剂型。不同条件下高分子聚合物对避蚊胺的控释作用结果表明,能够显著延长 DEET 的有效驱避时间^[20]。

徐之明等^[21]将 DEET 等化合物与聚合物缓释剂复配研制而成的 PD 长效驱避剂经现场实验及应用,对白纹伊蚊的平均有效驱避时间可达 8 h,且 8 h 后其保护率仍大于 80% 以上。

任清明等用天然高分子壳聚糖复配避蚊胺制成乳剂,该乳剂于室内平均保护时间达 8~10 h,现场应用 6 h 的人群保护率可达 75% 以上。实验证明:高分子壳聚糖可明显延长避蚊胺的驱蚊效果^[22]。

万晓璐等利用高分子化合物 PVP、PVPP,制备 PVPP-I、PVPP-II、PVPP-III、PVP-I、PVP-II 等 5 种避蚊胺缓释制剂,在实验室对淡色库蚊进行驱避效果试验,并与避蚊胺普通制剂 I(凝胶剂)、II(凝胶乳剂)、III(霜剂)及 2 种市售驱避剂(六神驱蚊花露水、隆力奇驱蚊花露水)的驱避效果进行比较。结果显示 5 种避蚊胺缓释制剂的有效保护时间达 10~13 h,使用 11 h 后的有效保护率依次为 82.43%、97.09%、100%、92.32% 和 100%,明显优于 3 种避蚊胺普通制剂和 2 种市售驱避剂(有效保护时间 4~8 h,使用 11 h 后的有效保护率依次为 23.08%、45.62%、34.55%、43.96% 和 50.87%),证明了利用高分子聚合物研制成的避蚊胺缓释制剂缓释驱蚊效果较好^[23]。

2.3 脂质体制剂 Salafsky 等制备了一种 DEET 的脂质体长效驱避剂名为 LIPODEET,在实验室的驱避性试验中 20% LIPODEET 防止美洲花蜱成虫叮咬,100% 的保护时间达 72 h,经皮肤吸收可以达到最小,并且不容易因为洗涮而损失^[24]。

Salafsky 对 DEET、LIPODEET 和 Morpel 220 的蜱虫驱避作用进行实验评价。结果表明 LIPODEET 和 Morpel 220 能有效地防止蜱附着在皮肤上更长时间^[25]。

Puglia 等制备 DEET 和 OMC(遮光剂)的固体纳米脂质微粒并研究其透皮吸收率。结果表明,较之水包油性乳剂,纳米脂质体制剂中两药的包封率均

比较高,透皮吸收率降低,驱避作用时间较长,效果较好^[26]。

2.4 包结化合物制剂 包合物是指一种分子被全部或部分包合于另一种分子的空穴结构内,形成特殊络合物。驱避原药可作为客分子借助 Vander Waals 力形成包合物,增加溶解度、提高稳定性、达到明显的缓释作用。

张稷博等采用饱和水溶液法试制新型缓释避蚊胺包结化合物。结果表明:该化合物无急性毒副作用,对光、热的稳定性增强,20% DEET 包合物的对人体有效保护时间为 (6.2 ± 0.45) h,缓释作用明显^[27]。王树根等发现:MCT- β -CD 与驱蚊剂 DEET 物质的量比为 2:1 时,在 50 °C,搅拌速度 300 r/min 搅拌 2 h 可以使驱蚊剂 DEET 进入了环糊精的疏水空腔内形成稳定的包合物。其在 90 °C 热水、30 g/L NaOH 溶液中稳定性良好^[28]。

2.5 微胶囊制剂 采用微胶囊技术将具有驱避活性的原药高度分散成极细的微粒,然后用高分子化合物包裹成微胶囊,具有缓释作用,可减少透皮吸收,从而减少对人体的不良作用。

胡云峰等制备避蚊胺微胶囊,以明胶-阿拉伯胶为囊壁材料,采用复合凝聚法对芯材包裹而制备微胶囊^[29]。

Kasting 等对多糖微胶囊包裹的避蚊胺与未包裹的驱避剂做了透皮吸收率的比较,发现 24 h 内,微胶囊制剂透皮吸收率较之普通制剂降低了 25%~35%,而蒸发率相当甚至稍高^[30]。

2.6 微球 胡晏等采用溶剂挥发法制备海藻酸钙微球,吸附 DEET 后制成霜剂,可使 DEET 缓慢从微球中释放出来,减慢挥发速度,延长作用时间,8 h 后 DEET 仍能维持一定的皮肤渗透量,起到缓释效果。12 h 后,含药微球的累积渗透量小于原药的累积渗透量,说明海藻酸钙微球有效减少了 DEET 的皮肤渗透量,从而减轻 DEET 对人体及皮肤产生的不良反应^[31]。

3 展望

目前,避蚊胺的合成及与其它药的复方制剂,实际运用效果比较好,仍是国内外研究的重点。如今,人们环保和生态意识的提高,使得植物源蚊虫驱避剂的研究和开发也日益受到重视。开发植物源驱避活性物质,以及结合药物新剂型和制剂新技术研制复方驱避制剂,缓控释驱避剂和凝胶剂,这些都为研制更好的驱避效果、更长的驱避时间、更小的毒副作用的优良的蚊虫驱避剂提供了思想和方法。

(下转第 202 页)

- [4] Jain DS, Subbaiah G, Sanyal M, *et al.* Liquid chromatography tandem mass spectrometry validated method for the estimation of indapamide in human whole blood[J]. *J Chromatogr B*, 2006, 834(1):149.
- [5] Hang TJ, Zhao W, Liu J, *et al.* A selective HPLC method for the determination of indapamide in human whole blood; Application to a bioequivalence study in Chinese volunteers[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40:202.
- [6] 缪海均, 刘皋林, 范国荣, 等. 尼莫地平胶丸的人体药代动力学及相对生物利用度研究[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(12):1371.
- [7] 梁文权. *生物药剂学与药物动力学* [M]北京: 人民卫生出版社, 2004:266.
- [收稿日期] 2010-04-14
[修回日期] 2010-07-16

(上接第170页)

【参考文献】

- [1] 徐承龙, 姜志宽. 蚊虫的危害与形态分类[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2006, 12(4):289.
- [2] 李洁, 吴光华, 张应阔, 等. 萜类驱避剂研究概况[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1997, 8(1):76.
- [3] 榻砾(编译). 漫话植物源昆虫驱避剂[J]. *世界农药*, 2002, 24(2):20.
- [4] Park BS, Choi WS, Kim JH, *et al.* Monoterpenes from thyme (*Thymus vulgaris*) as potential mosquito repellents [J]. *Am Mosq Control Assoc*, 2005, 21(1):80.
- [5] 王宗德, 姜志宽, 韩招久, 等. 萜类化合物对蚊虫驱避活性的初步筛选研究[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2005, 11(2):88.
- [6] Zhang A., Klun JA, Wang S, *et al.* Isolongifolenone: a novel sesquiterpene repellent of ticks and mosquitoes[J]. *Med. Entomol.* 46 (2009)100.
- [7] 李黎, 范泉水, 邱薇, 等. 迷迭香植物精油对白纹伊蚊的驱避作用及其化学成分[J]. *昆虫知识*, 2010, 47(3):533.
- [8] Debboun M, Frances S, Strickman D, *et al.* Insect repellents: principles, methods, and uses [J]. *CRC Press, Boca Raton*, 2007, 77(1-2):361.
- [9] Kalyanasundaram, Muthuswami, Mathew, *et al.* N, N-Diethyl Phenylacetamide (DEPA): A safe and effective repellent for personal protection against hematophagous arthropods[J]. *J Medical Entomology*, 2006, 43(3):518.
- [10] Pretorius AM, Jensenius M, Clarke F, *et al.* Repellent activity of DEET and KBR 3023 against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae), [J]. *Med. Entomol.* 40 (2003):245.
- [11] 李洁, 张应阔, 钱万红, 等. 新型脂环驱避剂的合成及驱蚊活性[J]. *解放军预防医学杂志*, 1998, 16(1):22.
- [12] 贾家祥, 金长发, 施恒华, 等. R-301 驱避剂化学合成及生物活性的研究[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2002, 8(2):9.
- [13] 陈金珠, 王宗德, 宋湛谦, 等. 薄荷醇酯类衍生物的合成及其驱蚊活性的初步研究[J]. *江西农业大学学报*, 2006, 28(5):347.
- [14] 郑剑, 陈超, 王天桃. 驱避剂伊默宁的合成及其药效观察[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2008, 14(4):265.
- [15] Frances SP, MacKenzie DO, Rowcliffe KL, *et al.* Comparative field evaluation of repellent formulations containing deet and IR3535 against mosquitoes in Queensland, Australia [J]. *Am Mosq Control Assoc.* 2009, 25(4):511513.
- [16] 张咏梅, 孙雯雯, 李培羽. 对驱避剂的剂型及成分的实验研究[J]. *医学动物防制*, 1996, 12(1):23.
- [17] 张宁, 徐艳明. 外用凝胶剂研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2010, 23(1):92.
- [18] 董桂蕃, 董言德, 董瑞武, 等. 驱避剂新剂型的研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1998, 9(3):198.
- [19] 林立辉, 刘建伟, 方美玉等. 复方樟脑凝胶驱避剂的研制及其生物效能评价[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2002, 8(4):16.
- [20] 史卫国, 徐之明, 黄清臻, 等. 高分子聚合物对避蚊胺延效作用实验研究[J]. *医学动物防制*, 1998, 14(6):4.
- [21] 徐之明, 史卫国, 董宏彬, 等. PD型长效驱避剂现场驱蚊效果观察[J]. *医学动物防制*, 2000, 16(5):228.
- [22] 任清明, 王慧敏, 刘勇, 等. 应用壳聚糖延长避蚊胺效果的试验研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2001, 19(6):420.
- [23] 万晓璐, 王苏莉, 胡晏, 等. 5种避蚊胺缓释制剂实验室驱蚊效果观察[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2007, 18(3):205.
- [24] Salafsky B, Ramaswamy K, He YX, *et al.* Development and evaluation of LIPODEET, a new long-acting formulation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) for the prevention of schistosomiasis [J]. *Am Trop Med Hyg.* 1999, 61(5):743.
- [25] Salafsky B, He YX, Li J, *et al.* Short report: study on the efficacy of a new long-acting formulation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) for the prevention of tick attachment [J]. *Am Trop Med Hyg.* 2000, 62(2):169.
- [26] Puglia C, Bonina F, Castelli F, *et al.* Evaluation of percutaneous absorption of the repellent diethyltoluamide and the sunscreen ethylhexyl p-methoxycinnamate-loaded solid lipid nanoparticles: an in-vitro study [J]. *Pharm Pharmacol.* 2009, 61(8):1013.
- [27] 张稷博, 关玉辉. 避蚊胺包结化合物的研制及其生物效能评价[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2001, 12(1):56.
- [28] 王树根, 徐利. 一氯均三嗪-β-环糊精包合驱蚊剂的制备[J]. *纺织学报*, 2007, (10):70.
- [29] 胡云峰, 于才渊, 凌明明, 等. 复合凝聚法制备避蚊胺微胶囊的研究[J]. *辽宁化工*, 2008, 37(6):378.
- [30] Kasting GB, Bhatt VD, Speaker TJ. Microencapsulation decreases the skin absorption of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) [J]. *Toxicol In Vitro.* 2008, 22(2):548.
- [31] 胡晏, 王苏莉, 余伟民, 等. 避蚊胺-海藻酸钙微球的制备及其体外透皮吸收研究[J]. *中国现代应用药学*, 2008, (02):120.
- [收稿日期] 2011-12-23
[修回日期] 2012-02-29