

透皮给药新进展

王春霞, 刘玉玲*

(中国医学科学院, 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

关键词: 透皮给药; 促透剂; 离子导入

中图分类号: R943.43

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2002)12-0999-04

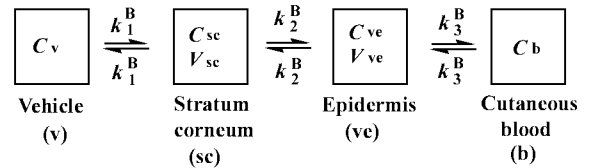
经皮治疗系统(transdermal therapeutic system, TTS)或称经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS),是药物通过皮肤吸收的一种方法,它可避免肝脏首过效应,较长时间维持恒定速率给药及有效血药浓度。药物透皮吸收的主要屏障是角质层(由约40%的蛋白质,40%的水,15%~20%的类脂组成),其中类脂与蛋白质水凝胶组成网状结构。药物的透皮吸收过程就是药物在类脂相与水相间的分配、扩散、吸附和解吸附过程^[1]。但很多药物透皮吸收很难达到临床治疗所需浓度,因而透皮治疗系统的应用受到限制。化学促透剂可以增加小分子的渗透性,但易引起皮肤刺激性及其他一些安全问题而使其使用受到限制。离子导入运用电场促使离子型或非离子型药物透过皮肤,尽管也存在皮肤刺激性问题,但它对于一些肽类、小的蛋白质分子很有用。其他物理学方法如电致孔、超声波等应用在大分子物质上的报道也很多。近年来,随着新材料、新工艺和新设备的不断发展,经皮给药系统理论和促渗透方法的研究也取得了很大进展,使更多药物开发成TTS制剂成为可能。本文将对近几年经皮给药理论、促透方法及中药透皮的进展作一综述。

1 经皮给药系统的两室生理模型

皮肤的药物动力学模型常用来预测、分析药物通过皮肤的吸收情况,人类皮肤可分为两部分即伪同源的膜——角质层(sc)和活性表皮(ve)。对于大多数化合物来说,角质层单层膜模型已经代表了皮肤对化合物透皮的阻碍,而对于高脂溶性的药物,活性表皮对药物的透皮有很大的阻碍,所以必须考虑在内。

以往一室模型是研究药物透皮扩散机制的主要

模型,但一室模型仅考虑了房室的平均血药浓度而不是任意时刻的血药浓度,忽略了房室模型速率常数相关的生理参数。Kelly等^[2]描述了一个符合房室模型和膜模型的简单、系统的速率常数定义方法,在一室模型的基础上提出了二室生理相关药动力学模型。在这个模型中,综合考虑了皮肤角质层和活性表皮,含丰富毛细血管的真皮层对药物的透皮没有阻碍而不予考虑。其模型如下:



活性表皮这一室代表了存在于角质层和血液之间的所有亲水层。Kelly等^[2]假设药物在房室内的浓度和在血液中的浓度相对稳定,不随房室内位置的改变而改变(即 $C_v = \langle C_v \rangle$, $C_b = \langle C_b \rangle$)。还假设 C_v 和 C_b 不随时间而改变,也不缓慢扩散,即假设为假稳态。穿过皮肤的药物在体内达平衡时在 sc 和 ve 的方程如下:

$$V_{sc} \frac{d \langle C_{sc} \rangle}{dt} = k_1^B C_v - k_{-1}^B \langle C_{sc} \rangle - k_2^B \langle C_{sc} \rangle + k_{-2}^B \langle C_{ve} \rangle$$

$$V_{ve} \frac{d \langle C_{ve} \rangle}{dt} = k_2^B \langle C_{sc} \rangle - k_{-2}^B \langle C_{ve} \rangle - k_3^B \langle C_{ve} \rangle + k_{-3}^B \langle C_b \rangle$$

C_v , C_b 分别代表储库和皮肤内部的血药浓度; $\langle C_{sc} \rangle$, $\langle C_{ve} \rangle$ 分别代表角质层(sc)和活性表皮(ve)内的平均血药浓度。

药物从贴片转运至 sc 的净透皮速率可表示为:

$$J_{v,sc} = \frac{k_1^B C_v - k_{-1}^B \langle C_{sc} \rangle}{A}$$

药物从 ve 转运至血中的净透皮速率可表示为:

$$J_{ve,b} = \frac{k_3^B < C_{ve} > - k_2^B C_3}{A}$$

这个两室模型更准确地反映了皮肤的生理特性,对高脂溶性化合物透皮吸收的描述较一室模型更合理。

2 改善药物经皮渗透性的方法

2.1 改善药物经皮渗透性的物理学方法

皮肤最上层——角质层是药物穿过皮肤的主要屏障。药物透过皮肤分两个步骤:一是药物在皮肤各层的分布,二是由各层扩散至血管。物理促透法主要是运用各种物理方法改变皮肤表层-角质层的结构,使药物更容易透过这层屏障到达血液。近年来应用的物理促透方法主要有离子导入、电致孔、超声、微针等。

经皮离子电导入法 在许多用于促进药物穿过皮肤的方法中,离子导入是近年来研究最多的一种物理学方法,主要用来促进大分子物质和一些无机、有机离子的透皮吸收,如胰岛素^[3]等。离子导入促透机理是^[4]:电渗的滞后效应和电流可逆或非可逆地改变了皮肤的结构或膜孔的数量。后者主要取决于所施加电流的大小,低强度电流(0 ~ 0.52 mA·cm⁻²)引起可逆性的改变,而高强度电流(0.52 ~ 1.55 mA·cm⁻²)则引起不可逆性的改变。皮肤角质层的生理 pH 值为 5.0 ~ 6.0,因此,通以电流时溶剂流动应从阳极至阴极。Hadgraft 等^[5]通过对布洛芬和利多卡因的研究表明,离子型药物可以相当多的通过脂质通道,有可能是以离子对的形式通过,水溶性离子化合物在离子化程度较高的 pH 值下有较大的透皮速率。离子导入对于非离子型亲水性化合物的促透作用可认为是增加了孔径以及增大了膜间脂质流动性所致。电压、脉冲间隔、脉冲数是 3 个最重要的影响因素^[6]。

Tarja 等^[7]用阳离子和阴离子交换纤维作为离子导入透皮给药的储库材料,并置于生理体液条件下。离子交换纤维可以延迟或控制药物从系统中的释放,药物被结合在纤维中,移动的 Na⁺, Cl⁻ 可以将药物从系统中置换出。释放速率与药物的亲脂性相关,正辛醇/水分配系数对药物在梯度疏水性纤维中的释放可以提供一个粗略的估计。一般有较高油水分配系数的药物其初始释放速率也较高。分配系数仅影响药物从纤维中释放的初始速率,并不影响平衡状态药物的释放速率。

超声波 超声波导入(sonophoresis)是将超声波用于促进药物透皮吸收。近年来对于超声波的研究

多集中在优化其影响因素如强度、周期以及暴露时间等。Mitragotri^[8]对低频超声波(20 kHz 左右)如何确定其阈值进行了研究。在阈值水平以上,其促透效果与超声波的强度和暴露时间呈正比,与周期无关。

微针 用离子侵蚀微型制作技术制成的微针,是人们用来克服皮表角质层屏障的又一方法。这种微针^[9]长度恰好足以穿过皮肤屏障层而不刺激神经,因此不会引起痛感,也不会损伤皮肤。由于其制造技术相对简单且并不昂贵,所以有很好的应用前景。

Ljubomir 等^[10]运用角蛋白溶解分子(如硫代硫酸钠和尿素)在皮肤角质层产生了 50 ~ 200 nm 的微型通道,使一些大分子透皮给药成为可能。

2.2 改善药物经皮渗透性的药剂学方法

经皮渗透促进剂 渗透促进剂可逆地改变皮肤角质层的屏障功能,又不损害皮肤的其他功能。在各种类型的透皮促进剂中,脂肪酸是备受瞩目的一种。这主要是由于它们是皮肤脂质的自然组成部分,对人体来说不是外源物。油酸(oleic acid, OA)是脂肪酸的一种,在自然界中含量丰富,体内外实验均表明其促透能力较强。体内实验技术,人们通常采用皮肤水分损失的测定、皮肤阻抗的测定、红外光谱(结合全衰减反射)、固醇皮肤漂白法、光脉冲体积描记器以及激光多普勒血液测试仪等^[11]方法,这些技术证明了油酸的促透能力。本实验室在对各种透皮促进剂的筛选中发现,油酸在产生促透作用的同时,也最大程度的缩短了时滞即药物初始释放的滞后时间。

新的透皮促进剂主要集中在天然产物中,如尿素^[12]、豆磷脂、桉叶素等。每种促透剂在提高皮肤对外源物的渗透能力的同时,对皮肤多少都有刺激反应,天然产物的刺激性相对较小。因此,天然内源物是较有前途的经皮促进剂。

脂质体 近年来,脂质体用于透皮给药越来越引起人们的重视。脂质体小囊一般是由极有序的双分子层组成,如神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸、胆固醇硫酸盐等。由于其生物相容性和包容亲脂、亲水性药物的能力,而逐渐被用作促进药物透皮吸收的方法。由非离子型表面活性剂形成的泡囊——niosomes^[13],与磷脂形成的脂质体相比有许多优点:较好的化学稳定性,易于制备及价廉等。Fang 等^[14]用 Span 60 制备的 niosomes,并将其与游离药物、药物处方的物理混合物相比,发现 niosomes 不但有较高

的透皮速率,而且在皮肤深层有较多的贮留,从而提高了药物的浓度梯度而增加药物的透皮速率。目前新的用于透皮系统的液态弹性泡囊,区别于传统的 niosomes 和脂质体,具有流动的膜和很高的弹性。Benediete 等^[13]实验表明,这种泡囊通过改变皮肤角质层的超显微结构而促进药物的转运。

Touitou 等^[15]以磷脂、乙醇和水制备成一种新的透皮载体,称为 ethosomes。实验证明,ethosomes 在促进荧光探针透皮吸收过程中,无论在数量上还是在深度上,都比脂质体或乙醇与水的混合溶液更有效。这种含有相对较高浓度乙醇的 ethosomes,能够非常有效地包裹各种亲水亲脂和两亲性分子,因此在促进离子型药物和多肽类药物的透皮中有很大的潜力。

微乳 Mohammed 等^[16]以微乳作为药物透皮的载体,研究了盐酸丁卡因的微乳气雾剂。由 AOT (aerosol-OT)/水/异丙基肉豆蔻酸盐组成的微乳,其促透原因是角质层的水化作用。与普通水溶液相比,在尾部热刺激实验中,微乳剂的无痛觉反应增强了 8 倍。初步的组织病理学实验、刺激实验、氧化应激表明,AOT/水/异丙基肉豆蔻酸盐微乳体系是一个安全有效的透皮载体。

气雾剂 Timothy 等^[17]在对更年期妇女用药时,使用一种新型的给药方式——定量局部气雾剂 (metered-dose topical aerosol, MDTA)。实验表明,这种新颖、快干型的给药系统有许多优点:较小的皮肤刺激性,易于使用,给药剂量灵活多变,生产制备简单等。

2.3 处方优化

在透皮给药系统的处方设计中,我们常常使用效应面优化法(response surface methodology, RSM)和人工神经网络(artificial neural networks, ANN)^[18,19]来确定赋形剂等辅料的最佳组合,比如水(W)、乙醇(E)、丙二醇(P)。在两两或三者结合时,均可增加药物的透皮速率,减小滞后时间,RSM 和 ANN 可以作为很好的预测工具。

RSM 预测模型中包括了所有单一因素,因此对于各因素结合后的经验性预测是可行的。其原理可用一个三角形表示:三角形顶点分别代表 3 个单一因素(如 W、E、P),三角形中心由 3 个可变的因素组成(1:1:1)。按照 3 个单一因素的不同比例,在三角形不同区域内共取 10 个点(3 个单一因素点,3 个两两混合点,4 个三者不同比例混合点)。见图 1。

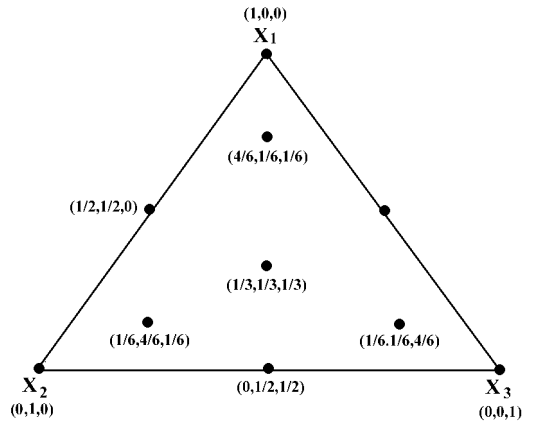


图 1 三因素比例设计

对于透皮吸收来说,组成后的反映指标如透皮速率(flux)、滞后时间(lag time)、溶解性(solubility),按实验要求由这 10 个不连续的点得出。从而推断出其余所有可能的混合情况而找出最佳点。

ANN 是在 RSM 的基础上形成的较复杂的非线性统计方法,多层次满足后推的网状模型。它综合考虑了每一个包含在处方内的单一因素(input vectors,这里如 W、E、P 等)以及每一个综合情况后的反应指标(output vectors,这里如透皮速率、滞后时间、溶解度等),每一种单一情况及其混合后的情况都相应地对应特定的反应指标。

3 中药透皮给药

祖国传统医药中的黑膏剂就是透皮给药的剂型,但多发挥局部治疗作用。国内医用贴膏现主要为橡胶膏剂,它有很多缺点:粘度、剥离强度过大,疗效低,易发生过敏反应等。近年来,借助国内外新材料、新技术,中药透皮给药的研究逐渐增多,且多以高分子材料为基质,发挥全身治疗作用。青蒿琥酯^[20]、补骨脂素^[21]、磷酸川芎嗪^[22]等药物的透皮实验研究,不仅对其透皮吸收的规律及释药机制进行探讨,还对接收液的筛选、透皮促进剂的选择等方面进行了考察。

对于透皮贴片的给药部位,中药也有其独特之处。脐部透皮给药,按中医经络学理论,脐联系于全身经脉,通过各经气之循环,交通于五脏六腑,药物通过脐部吸收,可直达病灶而发挥治疗作用。现代医学也证明脐部给药更易于药物吸收,易于提高生物利用度。有人^[23]研究表明,药物经脐部给药的生物利用度是前臂给药的 1~6 倍。据此,开发 TTS 制剂贴于脐部也许能够达到更好的疗效。

4 结语

克服皮肤屏障,促进药物在一定时间内经皮渗

透达到治疗量是许多药物经皮给药系统开发的关键。在各种促透方法中,药剂学方法在工艺、设备以及成本等方面均易于推广使用,是迄今研究和使用的最多的方法。在继承传统用药的同时,借鉴现代透皮制剂理论和方法对中药进行研究,将会是传统中药学不断完善和发展的方向。

REFERENCES:

- [1] Zheng JM, Li QX. *New Dosage Forms of Transdermal Drug Delivery System (经皮给药新剂型)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997. 36 - 39.
- [2] Kelly DM, Annette LB. Physiologically relevant two-compartment pharmacokinetic models for skin [J]. *J Pharm Sci*, 2000, **89**(9):1212 - 1235.
- [3] Kanikkannan N, Singh J, Ramarao P. Transdermal iontophoretic delivery of bovine insulin and monomeric human insulin analogue [J]. *J Controlled Release*, 1999, **59**(1):99 - 105.
- [4] Manabe E, Numajiri S, Sugibayashi K, et al. Analysis of skin permeation-enhancing mechanism of iontophoresis using hydrodynamic pore theory [J]. *J Controlled Release*, 2000, **66**(2-3):149 - 158.
- [5] Hadgraft J, Valenata C. PH, Pka and dermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2000, **200**(2):243 - 247.
- [6] Sharma A, Kara M, Smith FR, et al. Transdermal drug delivery using electroporation 1. Factors influencing *in vitro* delivery of terazosin hydrochloride in hairless rats [J]. *J Pharm Sci*, 2000, **89**(4):528 - 535.
- [7] Jaskari T, Vuorio M, Kontturi K, et al. Controlled transdermal iontophoresis by ion-exchange fiber [J]. *J Controlled Release*, 2000, **67**(2-3):179 - 190.
- [8] Mitragotri S, Farrell J, Tang H, et al. Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced transdermal drug transport [J]. *J Controlled Release*, 2000, **63**(1-2):41 - 52.
- [9] Henry S, McAllister D, Allen M, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 1998, **87**(8):922 - 925.
- [10] Ilic L, Gowrishankar TR, Vaughan TE, et al. Spatially constrained skin electroporation with sodium thiosulfate and urea creates transdermal microconduits [J]. *J Controlled Release*, 1999, **61**(1-2):185 - 202.
- [11] Tanojo H, Boelsma E, Junginger HE, et al. *In vivo* human skin permeability enhancement by oleic acid: a laser Doppler velocimetry study [J]. *J Controlled Release*, 1999, **58**(1):97 - 104.
- [12] Valenta C, Dabic T. Effect of urea and pantothenol on the permeation of progesterone through excised rat skin from polymer matrix systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, **27**(1):57 - 62.
- [13] Benedicte AI, Bergh VD, Bouwstra JA, et al. Elasticity of vesicles affects hairless mouse skin structure and permeability [J]. *J Controlled Release*, 1999, **62**(3):367 - 379.
- [14] Fang JY, Hong CZ, Chiu WT, et al. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin [J]. *Int J Pharm*, 2001, **219**(1-2):61 - 72.
- [15] Toutou E, Dayan N, Bergelson L, et al. Ethosomes- novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties [J]. *J Controlled Release*, 2000, **65**(3):403 - 418.
- [16] Changez M, Varshney M. Aerosol-OT microemulsions as transdermal carriers of tetracaine hydrochloride [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, **26**(5):507 - 512.
- [17] Morgan TM, O'Sullivan HMM, Reed BL, et al. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol [J]. *J Pharm Sci*, 1998, **87**(10):1226 - 1227.
- [18] Kandimalla KK, Kanikkannan N, Singh M. Optimization of a vehicle mixture for the transdermal delivery of melatonin using artificial neural networks and response surface method [J]. *J Controlled Release*, 1999, **61**(1-2):71 - 82.
- [19] Takayama K, Takahara J, Fujikawa M, et al. Formula optimization based on artificial neural networks in transdermal drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1999, **62**(1-2):161 - 170.
- [20] Hou HX, Zhou LL, Li R. A study on releasing rule of artesunate TDD system [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2001, **23**(8):547 - 550.
- [21] Zhang N, Xu LY. Study on transdermal permeability of psoralen and isopsoralen [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2002, **24**(1):7 - 9.
- [22] Wang H, Gao LL. Transdermal absorption of ligustrazine phosphate *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2000, **31**(2):117 - 119.
- [23] Yie W. Chien. Navel absorption: transdermal bioavailability of testosterone [J]. *J Pharm Sci*, 1984, **73**(2):283 - 285.

NEW DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

WANG Chun-xia, LIU Yur-ling

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

KEY WORDS: transdermal drug delivery; penetration enhancer; iontophoresis