

涂膜剂研究概述

金玲^{1,2}, 王锦玉¹, 仝燕^{1*}, 董美虹^{1,2}, 马振山¹, 王琳¹

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学, 天津 300073)

[摘要] 对涂膜剂的研究进展方面进行文献整理和分析。查阅国内外相关文献,对涂膜剂在制备工艺、成膜材料、质量控制、稳定性、透皮吸收以及临床应用方面的研究情况进行归纳、总结、概述。结果显示制备涂膜剂主药成分以中药为多,西药研究较少,涂膜剂使用方便但成膜材料比较单一且质量标准不够完善。涂膜剂制备简单,使用方便,若能制定合理的质量评价方法将具有广阔的医疗应用前景。

[关键词] 涂膜剂; 成膜材料; 质量控制; 稳定性; 透皮吸收

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)08-0277-04

Review of Researches on Plastics

JIN Ling^{1,2}, WANG Jin-yu¹, TONG Yan^{1*}, DONG Mei-hong^{1,2}, MA Zhen-shan¹, WANG Lin¹

(1. Institute of Chinese Material Medicine, China Academy of Chinese Material Science, Beijing 100700, China;
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China)

[Abstract] To review and analysis the reference literatures of researching on plastics. Refer to the relevant literatures and summarize, summarize the study progresses of plastics, including the preparation process, film-forming materials, quality control, stability, transdermal absorption and clinical application et al. The ingredients of preparation of plastics are mainly used traditional Chinese medicine, and little used Western-style pharmaceuticals. Some problems need to research, such as single in film-forming materials and inadequate in quality standards. Plastics preparation is simply and easily to use. Therefore, if develop the reasonable quality evaluation methodology, plastics will have wider medical applications.

[Key words] plastics; film-forming materials; quality control; stability; transdermal absorption

涂膜剂是近年来制剂领域研究发展的一种新剂型,是用溶剂溶解成膜材料(如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆等)及药物制成的外用涂剂。使用时涂于患处,溶剂挥发后形成的薄膜可以保护创面,同时逐渐释放所含的药物以达到治疗作用,并可以最大限度地减少在传统敷料和绷带使用及拆除过程中的痛苦^[1]。该制剂制备工艺简单,不需特殊的机械设备,使用方便,可随时中断给药,并能避免肝脏的首过效应。《中国药典》2005年版及2010年版均收录了涂膜剂

药品。现将近年来有关涂膜剂的研究进展概述如下。

1 制备工艺研究

制备涂膜剂首先需要根据药物的性质筛选出适合的成膜基质,确定药物不与基质反应且在基质中溶解性较好,然后根据正交实验或其他实验方法确定最佳成膜材料与其辅助材料(如增塑剂和促透剂)的用量,最后将成膜材料与药用成分均匀混合即得。化学药物可视其溶解性将其溶解于乙醇或水中,然后与成膜材料溶液均匀混合,或将药物直接加入到成膜材料溶液中,均匀混合。中药成分可以根据药材中所含药效成分的理化性质选择相应的提取方法,按一定的因素水平设计,通过对提取溶剂的种类、用量和提取时间优化得到。当主药成分溶解性较差时也可将其粉碎成细粉,用搅拌或研磨的方法均匀分散于成膜材料中制备。唐洪梅等^[2]用聚乙烯醇制备疗筋涂膜剂时按照处方取PVA、白及胶、甘油、乙醇、丙酮、氮酮、蒸馏水。将PVA处理后和白及胶混合,置于烧杯中,加入蒸馏水,85℃水浴溶化,慢慢加入中药稠膏,将乙醇溶解的冰片加入搅拌均匀,再慢慢滴加丙

[收稿日期] 20111208(004)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005)

[第一作者] 金玲, 硕士, 从事中药制剂学研究, Tel: 010-84027721, E-mail: paine07@163.com

[通讯作者] *仝燕, 研究员, 硕士生导师, 从事中药制剂及新药开发研究, Tel: 010-84027721, E-mail: tongyan1012@sohu.com

酮,边加边搅拌,最后加入氮酮和甘油适量,即得。陈霞^[3]用壳聚糖制备了水杨酸涂膜剂,先将壳聚糖加纯化水浸泡,滴加冰醋酸溶解,使其质量分数为 3%,再将 PVA17 * 88 加纯化水浸泡过夜,90 ℃ 水浴加热使溶解,使其质量分数为 1.5%,将壳聚糖溶液、PVA1788 溶液、甘油混合搅匀,作为空白涂膜液;取水杨酸、依地酸二钠加 95% 乙醇溶解后,加入空白涂膜液中搅拌,再加入 95% 乙醇至 100 mL,搅匀,即得。邢英华等^[4]制备的玉屏风涂膜剂详细的介绍了从提取到质控的相关研究,制备过程具体如下:取玉屏风处方药材,适当碎断,洗净,用 8 倍量的 45% 乙醇、回流提取 3 次,每次 60 min,合并乙醇提取液,过滤,减压回收乙醇至无乙醇味,浓缩成稠膏。称取适量 PVA124,加入 10 倍纯化水浸泡膨胀后,置水浴上加热,使其完全溶解,搅匀备用;取玉屏风稠膏用适量的水溶解,缓缓加入 PVA 溶液中,搅匀;另取处方量的冰片用适量乙醇溶解后加入上述合并液中,加入甘油、氮酮,补 70% 乙醇至足量,充分搅拌使其均匀呈黏胶状,分装,即得。

制备涂膜剂时各辅料和药物的加入顺序不同成膜质量不同,边加边搅拌效果最好。所制备的药膜易存有气泡,一般采用保温静置脱气、超声脱气、离心脱气或加入消泡剂。静置脱泡的效果最好,但比较耗时,加入适量的乙醇也可消泡。成膜材料的比例不同起膜效果也不同,在成膜材料与药物不发生不良反应的情况下,尽量考虑选择脱膜性较好的材料或添加脱膜剂。

2 辅料研究

涂膜剂一般由主药、成膜材料及其他辅料组成。常用的成膜材料根据查阅的相关文献,归纳如下。

2.1 聚乙烯醇 聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 是一种水溶性高分子化合物,由聚醋酸乙烯醇解而成,聚醋酸乙烯醇解率称为醇解度,药用聚乙烯醇的醇解度为 85% ~ 89%,相对分子质量 30 000 ~ 200 000,平均聚合度为 500 ~ 5 000^[6],成膜性、柔软性和吸湿性均良好,是涂膜剂中应用最广泛的成膜材料。国内常用的药用 PVA 型号有 05-88,17-88,124 等。李森^[6]使用 PVA124 制备的复方联苯苄唑涂膜剂为均匀透明的淡黄或黄褐色液体,用于治疗足癣,涂布成膜后所含药物能均匀地分布并缓慢释放,使药物作用持久而疗效显著^[7],涂展性好,无刺激性,外涂 3 ~ 5 min 即干燥成膜,药膜易清洗,对创面且具保护作用。李忠忠等^[8]使用 PVA17-88 为成膜材料制备了复方氧化锌涂膜剂为白色黏稠状液体,用于治疗湿疹及皮炎。李尚^[9]以 PVA124 为主要成膜材料制备的复方酮康唑涂膜剂以咪唑类抗真菌药酮康唑为主药配以丙酸氯倍他索和硫酸新霉素,与同类药物的其他剂型相比具有流动性好成膜时间短等优点。聚乙烯醇涂膜剂不仅可以做药用,还有其他方面的应用前景。最近几年对聚乙烯醇为主要成膜材料的涂膜剂的研究表明,聚乙烯醇配以壳聚糖等辅料还可以制成一种新型抗菌涂膜,可用于食品保鲜包装^[10]。

2.2 聚乙烯吡咯烷酮 聚乙烯吡咯烷酮 (Polyvinylpyrrolidone, PVP) 是一种非晶态线性聚合物,由 N-

乙烯基-吡咯烷酮聚合而成的水溶性高分子,溶于水、乙醇和氯仿。药用 PVP 的相对分子质量为 $1.0 \times 10^4 \sim 7.0 \times 10^5$,其水溶液具有一定的黏度,一般以 K 值表示,10% 以下的溶液黏度与水基本相同,表示为 K-10,当浓度大于 10% 时,其黏度随浓度增加而增加,黏度高低与相对分子质量成正比^[11]。PVP 也是涂膜剂中常用的成膜材料,安全无毒,对皮肤黏着力较强,刺激性小,常与聚乙烯醇合用,用量多为 4% ~ 6%。

2.3 卡波姆 卡波姆(carbomer)是一种具有大分子结构的交联丙烯酸聚合物,为白色疏松状粉末,具有较好的黏性和韧性,可溶于乙醇、水和甘油,卡波姆树脂含有 56% ~ 68% 的羧基,其水溶液呈微酸性,是良好的成膜材料。卡波姆溶液在碱性环境下比较稳定,中和后持久搅拌或高剪切搅拌会造成黏度损失,电解质的存在也会降低增稠效率。盛国荣等^[12]以卡波姆-940 为主要成膜基质制备的肤康涂膜剂,用于治疗皮炎湿疹等混合感染性皮肤病,其成膜实验证明卡波姆在 3 ~ 4 min 内就会形成一层无色、透明、光滑的薄膜,均匀性和附着性均好。薄膜紧贴皮肤,不起皱,无脱落,手感光滑,无异物感,易被水洗脱。谢浩洋等^[13]以卡波姆为成膜材料制备了克痛涂膜剂并进行了 150 例的临床试验,其中 108 例有明显效果。

2.4 壳聚糖及其衍生物 壳聚糖是甲壳素在碱性条件下脱乙酰基后的水解产物,根据脱乙酰程度的不同或含游离氨基的多寡而性质不同,在溶解状态下具有很好的成膜性,并且兼具生物相容性和可降解性,可被生物体内的溶解酶分解。壳聚糖具有止血作用,用壳聚糖制成的薄膜可以作为良好的创伤敷料,用于烧伤、植皮等部位的创面保护。李彩英等^[14]制备的加替沙星涂膜剂主药有较好的抗菌作用,而壳聚糖具有良好的生物相容性和一定的抗菌活性,可促进创伤面的再生、修复和愈合^[15],两者结合用以治疗毛囊炎、疖肿等细菌性感染性皮肤病,获得了较好的临床疗效。

2.5 白及 白及是兰科白及属植物白及的干燥块茎,是我民间传统中药,具有止血、保护胃黏膜、抗细菌和真菌、防癌和抗癌、促进角质细胞游走的形成等药理作用,临床应用广泛。白及胶浆黏性大,可作为涂膜剂的成膜材料,无毒无刺激,性质稳定,易在局部成膜,对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌及链球菌有较强抑菌作用,可防治感染,特别适用于烧、烫伤创面。王晋等^[16]通过正交实验优化了白及的成膜工艺,实验证明白及膜是一种亲水性胶质,具有一定韧性和柔软性,并能承受一定的拉力,原材料易得且成本低廉,是较为理想的涂膜剂的成膜材料。

2.6 其他辅料 为了增加涂膜药物的透皮吸收及稳定性,通常还会在成膜材料中添加一些辅助制剂如增塑剂、透皮吸收促进剂、防腐剂等。常用的增塑剂有甘油、丙二醇、邻苯二甲酸乙酯等,增塑剂可以增加膜的柔韧性,起膜方便;常用的透皮吸收促进剂有氮酮、冰片、薄荷脑等,还有新开发的促透剂 IV, IV 一二甲氨基异丙酸十二烷酯 (DDAIP) 和 IV, IV 一二甲氨基乙酸十二烷酯 (DDAA),可根据药物的透皮吸收释放

加以筛选优化;防腐剂主要是尼泊金酯系列,可以增加液体制剂的稳定性并延长保质期。

3 评价方法研究

涂膜剂透过皮肤给药,给药的关键是如何促进药物渗透,使药物进入毛细血管发挥治疗效果。首先根据药物的理化性质和动力学性质进行可行性分析,从药物相对分子质量、溶解性能和化学稳定性等参数估计药物的透皮渗透性,然后再根据药物的剂量、半衰期、消除速率常数和最小血药浓度等分析透皮给药的可行性进行透皮促渗方法研究。透皮吸收研究既可以明确药物的释放机制,为临床确定用药剂量和用药时间提供实验依据,也可以优化促透剂等辅料的使用。目前促进涂膜剂药物吸收的方法主要有物理学方法、化学方法和生物学途径。物理学方法包括:除去角质层、离子渗透法、电致孔法、超声波法和温热热能法等。化学方法包括:脂质类物质的合成、角质层去脂质化、化学吸收促进剂的合用及前体药物的合成。生物学途径主要包括:生物转化前体药物的合成和皮肤代谢抑制剂的合成^[17]。戴鼎震等^[18]比较了氮酮和冰片对蛇床子素的透皮效果,按质量比设定5%氮酮、5%冰片、5%氮酮+5%冰片、空白对照等4种组合来评价蛇床子素涂膜剂对大鼠皮肤的透皮效果。结果表明,冰片对复方蛇床子组方中的化学成分蛇床子素具有良好的促透作用,其效果优于氮酮的促透作用。而冰片与氮酮联合使用效果比两种促透剂单独使用时要差。黄芳芳等^[19]采用智能透皮测定仪研究了补骨脂素乳膏与凝胶的透皮吸收并作出了比较。Ammar等^[20]做了酮咯酸涂膜剂的透皮吸收研究,以聚乙烯吡咯烷酮为成膜材料,考察了油酸、氮酮和5%丙烯酸树脂联合使用时对透皮吸收的影响。实验表明5%的丙烯酸树脂药代动力学研究结果较好,给定时间内透过皮肤的血药浓度很高。

4 质量控制研究

4.1 质量控制 《中国药典》2010年版对涂膜剂的装量差异与微生物限度进行了规定,但是对于成膜的质量没有明确要求。根据文献可知通常对涂膜剂的质量控制为对药物成分的定性和定量分析以及对膜的质量评价。

对药物成分的定性和定量主要运用薄层色谱分析法对涂膜剂中药物进行定性鉴别,用高效液相色谱法、反相高效液相色谱法、分光光度法或双波长薄层扫描法进行涂膜剂中药物的含量测定。成膜质量方面主要是对成膜时间、膜的黏附力、抗拉强度、流动性、均匀性等因素进行评价。为避免评价过于主观,可采用统一标准对其评分比较。张红等^[21]对复方曲安奈德涂膜剂做的一般质量控制有性状、酸碱度、鉴别以及含量测定。赵颖等^[22]制备的雪上一枝蒿涂膜剂的质量控制使用了综合评分指标和累积释药率测定及评分的方法,对成膜时间、均一性、扭曲性、柔韧性、流动性进行评分,加和后作为综合评分。综合评分作为涂膜剂外观质量的衡量指标,各时间段的累积释药率评分作为涂膜剂内在质量的衡量指标,综合各项指标的期望方向,用GLP(good lattice point)算法进行优选,得到最佳优化结果。文献表明大多数

实验者还对制备成的涂膜剂进行了稳定性、精密度和回收率等方法学考查。

4.2 稳定性 稳定性实验的目的是考察涂膜剂在不同温度、湿度、光线、微生物的影响下随时间变化的规律。为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据,同时根据实验结果建立药品的有效期。温海波等^[23]对萘普生涂膜剂进行了两项稳定性考察:①室温留样观察试验:将萘普生涂膜剂置室温放置,每隔一定时间取样测定,考察颜色、澄明度、pH和含量测定指标变化,考察时间6个月,结果在0,1,3,6个月时,其含量变化分别为100.74%,100.21%,100.19%,99.63%。颜色、澄明度、pH等指标没有显著变化。②加速试验:将样品置37℃,相对湿度75%的环境中放置,间隔0,1,2,3个月取样测定含量变化为100.75%,100.68%,100.54%,99.75%。颜色、pH、澄明度等指标没有显著变化。李海平等^[24]用两种方法考察了盐酸莫西沙星涂膜剂的稳定性,①留样观察法:取盐酸莫西沙星涂膜3批,装入塑料盒内,密闭、避光、恒温(21±2)℃贮存6个月。结果样品外观、均匀度、稠度均无明显变化;每月测定的盐酸莫西沙星含量均符合规定,说明6个月内含量稳定。②离心法:取样品3批,各10g,分别置离心管中,以3000 r·min⁻¹的转速离心处理,结果样品无分层现象。

5 临床应用

涂膜剂多用于治疗烧伤、皮肤炎症或通过口腔给药等疾病,开发上市的涂膜剂种类不多目前多为医院制剂,但临床上已经开始使用。王薇等^[25]研制的罗红霉素涂膜剂以壳聚糖为成膜材料制备,选择了86例口腔溃疡患者受试,用药3天内红肿与疼痛消失,溃疡基本愈合;无效为用药5d以上红肿与疼痛消退缓慢或无明显改善。治愈有效率在85.7%~95.8%。刘世贵等^[26]制备的拔毒涂膜剂用来治疗带状疱疹,150例病人均符合临床上带状疱疹的诊断标准。统计过程选取了一定的评分标准并计算治疗指数,治疗指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%,治疗组痊愈率达81.67%。袁学文等^[27]使用健儿涂膜剂辅助治疗小儿反复呼吸道感染:将123例反复呼吸道感染患儿随机分为2组,对照组60例单纯使用常规对症治疗,治疗组63例在常规对症治疗基础上,使用健儿涂膜剂,并在感染控制后单独使用健儿涂膜剂佐治,所有病例均接受为期3个月的治疗,且治疗前后各收集检验标本1次,疗程结束后观察随访6个月,观察反复发病情况。结果:治疗组总有效率为90.48%,与对照组比较差异有极显著性($P < 0.01$);各项免疫指标的改善情况治疗组也明显优于对照组。

6 展望与小结

涂膜剂的制备工艺简单、无首过效应且毒副作用较小,并且涂膜能使药物在局部持续地保持触,缓慢释药高浓度,增强疗效。同时药膜覆盖创面,有效地保护了创伤组织,并且药膜可长期与患者接触。药物成膜后还可以避免弄脏衣物,使用方便。但涂膜剂药用成膜材料较少且缺乏好的质量评价方法,建议可对成膜时间、黏度、每日剂量等参数作出相

应规定。

[参考文献]

- [1] Febriyenti, Azmin Mohd. Physical evaluations of Haruan spray for wound dressing and wound healing[J]. Inter J Drug Delivery, 2011 (3):115.
- [2] 唐洪梅, 李得堂, 张丽娟, 等. 疗筋涂膜剂的制备工艺及其含量测定[J]. 中草药, 2008, 31(11):1737.
- [3] 陈霞. 水杨酸壳聚糖涂膜剂的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8):678.
- [4] 邢英华, 刘月徽, 杨荣兵, 等. 玉屏风涂膜剂的制备工艺及临床应用研究[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(10):96.
- [5] 郑俊民. 药用高分子材料[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 150.
- [6] 李森, 李世德, 邵明贤, 等. 复方联苯苄唑涂膜剂的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(9):757.
- [7] 毕殿洲. 药剂学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:387.
- [8] 李忠忠, 曹国良, 潘卫三, 等. 氧化锌涂膜剂的处方筛选和质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(3):358.
- [9] 李尚, 肖彩虹. 复方酮康唑涂膜剂的制备与疗效观察[J]. 中国药业, 2006, 15(15):53.
- [10] Tripathi S, Mehrotra G K, Dutta P K. Physicochemical and bioactivity of cross-linked chitosan-PVA film for food packaging applications[J]. Int J Biol Macromol, 2009, 45(4):372.
- [11] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2007:1410.
- [12] 盛国荣. 肤康涂膜剂的制备与质控研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(1):78.
- [13] 谢浩洋, 姒学东. 克痛药膜的制备及临床应用[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(5):362.
- [14] 李彩英, 谷琳, 石荣先. 加替沙星涂膜剂的制备及临床应用[J]. 黑龙江医药科学, 2006, 29(2):57.
- [15] 高怀生. 壳聚糖及其在药物制剂和生物技术中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 1996, 23(5):279.
- [16] 王晋, 刘巨厚, 王占琴. 正交实验优化白及成膜材料的制备工艺[J]. 中国药房, 2005, 16(15):1134.
- [17] 张晓佳, 顾宁. 透皮给药研究的新进展[J]. 国外医学: 生物医学工程分册, 2005, 28(6):373.
- [18] 戴鼎震, 杜改梅, 王晶, 等. 氮酮和冰片对蛇床子素的促进透皮效果比较[J]. 金陵科技学院学报, 2008, 24(3):90.
- [19] 黄芳芳, 杨得坡, 梁淑明. 补骨脂素乳膏与凝胶体外释放与透皮吸收的比较研究[J]. 中成药, 2007, 29(3):349.
- [20] Ammar H O, Ghorab M, Mahmoud A A, et al. Rapid pain relief using transdermal film forming polymeric solution of ketorolac. [J]. Pharm Dev Technol, 2011:23.
- [21] 张红, 刘祖雄. 复方曲安奈德涂膜剂的制备与质量控制[J]. 制剂技术, 2010, 19(9):39.
- [22] 赵颖, 林亚萍, 靳风云. 雪上一枝蒿控释涂膜剂的制备研究[J]. 中草药, 2008, 39(12):1807.
- [23] 温海波, 何新荣. 萘普生涂膜剂的制备及质量控制[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(10):1562.
- [24] 李海平, 黄军, 刘祖雄, 等. 盐酸莫西沙星涂膜剂的制备与质量控制[J]. 制剂技术, 2009, 18(21):39.
- [25] 王薇, 王志朝. 罗红霉素涂膜剂的制备与临床应用[J]. 制剂技术, 2006, 15(3):47.
- [26] 刘世贵, 徐桂萍, 侯茹. 拔毒涂膜剂的制备及临床观察[J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(1):59.
- [27] 袁学文, 李文斌, 李楚云, 等. 健儿涂膜剂辅助治疗小儿反复呼吸道感染 63 例疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11):941.

[责任编辑 邹晓翠]