

## 综 述

## 中药经皮给药系统研究概况

李文兰\* 王艳萍\* 季宇彬\* 邹翔\*

主题词 投药, 皮肤

中药经皮给药制剂是指采用适宜的基质材料将药物制成专供外用的一类固体或半固体剂型。中药经皮给药系统虽然是一种古老的给药方式,但真正发展起来还是在20世纪90年代,由于可以直接施于患处或相应穴位,有效成分通过皮肤透入血液循环而发挥全身疗效,可避免肝脏及胃肠道的首过效应,降低药物的毒副作用,在体内维持恒定的、持久的血药浓度,提高药物疗效。尤其是以中医经络理论为基础的经络穴位经皮给药系统在此领域具有很大的优势。现从基质遴选、制备工艺及研究方法等方面对中药经皮给药系统的研究概述如下。

## 1 传统的中药经皮给药制剂

传统的经皮给药制剂主要有中药软膏剂、乳膏剂、硬膏剂、膏药、橡胶膏剂、糊剂、搽剂、洗剂、酊剂及凝胶剂等,多以复方为主。但由于中药传统经皮给药制剂中基质所占的比例较大,这在一定程度上影响了药物的透皮吸收速率。因此,基质、透皮吸收剂的筛选及制剂的稳定性成为其临床疗效的主要影响因素。另外,透皮吸收是一个复杂的过程,其主要影响因素有药物的理化性质、基质的组成、给药部位的特性等,其中药物的理化性质是关键因素,包括药物的分子量大小、脂/水分配系数、熔点、溶解度、及热力学活度、酸碱度等,而中药传统经皮给药制剂由于药味繁多,成分复杂等是影响疗效发挥的另一主要因素,所以,中药的提取分离方法及手段至关重要,一般针对药物的活性成分,多采用有效部位群的提取分离方法,以充分发挥药物的疗效。

## 2 现代的中药经皮给药制剂

现代中药经皮给药制剂是在传统制剂的基础上加上有控制药物释放速率的高分子控释膜或骨架材料。这种经皮给药系统(Transdermal delivery system, TDS)可预见性强,减少了给药次数,延长了给药时间,可维持恒定的血药浓度或药理效应,使药物以一定的速率通过皮肤,经毛细血管吸收进入体循环产生药效,提高了药物的生物利用度和治疗的安全性。目前研究较多的有贴片、霜剂、涂膜剂、膜剂、离子透入剂等剂型。

2.1 TDS制剂的制备工艺研究:药物载体研究是TDS制剂研究中的一项重要内容,经皮给药制剂的基本类型主要有骨架分散型、微贮库控释型、黏胶控释型、基质型、复合基质型等。TDS基本结构一般有5层,分别为背衬层、药物贮库、控释膜、黏胶层和防黏层。根据处方药物性质可设计不同的分散状态,如溶

液、混悬液、固体粉末、凝胶、乳膏、乳浊液、脂质体、包合物、固体分散体、黏胶分散物等,各层基质的组成和性质直接影响药物在基质中的理化特性与皮肤患处的生理功能。其中基质型经皮给药控释系统是一种新发展起来的控缓释系统,双层复合制剂在单层制剂的基础上发展起来的,用内层药物的释放作为补充,有效地解决了由于表面浓度降低带来的释药速率的下降,在释放度较大时仍能维持较平稳的给药速率,使复合系统的控释作用优于传统的单层系统。

2.2 促进药物透皮吸收的方法:由于皮肤角质层的屏障作用,使许多药物的皮肤渗透量不能满足治疗要求,因此,促进透皮吸收的研究显得尤其重要,促进药物透皮吸收的方法有化学方法、物理方法和药剂学方法等。

透皮促进剂:渗透促进剂是迄今研究最多、应用最普遍的促渗方法,吸收促进剂可能是通过增加类酯骨架无序性而增加皮肤的非均匀性来打开新的渗透途径,或能改变皮肤角质层的水化程度,从而促进药物的渗透。理想的促进剂在生理学方面应具有优良的生物相容性,对皮肤无刺激,无结构损害,无过敏反应及药理活性;在制剂学方面,应具有稳定的理化性质,在制剂中不降解,不迁移,与药物无配伍禁忌;在促渗效果方面,应具有起效快,作用时间可预测,适合于多种药物等特点,但在具体某一制剂中又有专一性。渗透促进剂的种类很多,按其化学结构的不同主要可分为亚砷类、吡咯酮类、月桂氮酮(Azone)类、脂肪酸及其酯、表面活性剂、醇类、多元醇类、萜烯类、胺及酰胺类、磷脂类、糖类、氨基酸类、大环化合物类、软渗透促进剂类、有机溶剂类等16大类<sup>[1]</sup>,其中Azone、丙二醇(PG)、油酸、亚油酸等应用较多。而氮酮又是公认的一种优良促渗剂,具有用量少、对皮肤的毒性及刺激性很小的特点。由于其对葛根素<sup>[2]</sup>、阿魏酸<sup>[3]</sup>、盐酸罂粟碱<sup>[4]</sup>、黄芩苷等<sup>[5]</sup>成分都有明显的促渗效果,因此,相继出现了不同的Azone同系物,以期达到最佳的渗透作用<sup>[6]</sup>。此外,芳香性中药中的一些脂溶性成分本身就是一种促渗剂,其对脂溶性较强的药物促渗作用较强,而对水溶性药物的促渗作用较弱。这类成分包括:薄荷脑<sup>[7]</sup>、薄荷醇<sup>[8]</sup>、薄荷油、龙脑<sup>[9]</sup>、樟脑、桉叶油<sup>[10]</sup>、川芎提取物<sup>[11]</sup>、丁香提取物<sup>[12]</sup>、小豆蔻提取物<sup>[13]</sup>等等。在实际应用时单独使用一种促透剂往往效果不佳,而几种促进剂按一定比例合用可以达到单一促进剂无法达到的效果,故常联合使用二元甚至多元组分系统,常见的组分系统有氮酮-丙二醇、氮酮-丙二醇-油酸<sup>[14]</sup>、薄荷醇-丙二醇、薄荷醇-Azone、Azone-PG-薄荷油等等。虽然大量研究资料已表明多元透皮吸收剂的促渗效果要优于单元透皮吸收剂的促渗效果,但亦有资料表明,合用和单用的差异没有显著性,当合用浓度较高时其促渗作用反而有所

\* 哈尔滨商业大学药物研究所博士后工作站,黑龙江省哈尔滨市通达街138号(150076)

收稿日期:2005-01-13

降低<sup>[15]</sup>。

物理方法：(1)离子导入法：离子导入法是针对特定药物的一种促渗方法，是通过在皮肤上应用直流电将离子型药物从同性电极处导入体内，导电性能越好，离子导入的效率越高。阳离子药物在阳极处透过皮肤，阴离子药物在阴极处透过皮肤，特别是对一些大分子化合物如多肽类药物的经皮吸收具有很重要的意义<sup>[16]</sup>。(2)电致孔：电致孔法是采用瞬时高电压脉冲电场在细胞膜等脂质双分子层形成暂时的、可逆的亲水性孔道而增加细胞及组织膜的渗透性过程。该法在皮肤上能形成可渗透性的孔道，这无疑为药物的经皮给药，特别是对于那些采用传统的被动扩散动力和离子导入法无法实现的药物具有很大的优势<sup>[17]</sup>。(3)超声波经皮给药：超声波导入法是药物分子在超声波的作用下，通过皮肤或进入软组织的过程。超声波促进药物透皮吸收的作用机理有致热作用、机械作用、辐射压作用、声微流作用、空化作用等<sup>[18]</sup>。(4)光机械波经皮给药：将激光脉冲打到靶物质上使能量转换成机械波，这种光机械波传递至药物溶液并冲击到皮肤上，对大分子药物的透皮吸收有促进作用。Lee S 等曾对 7 名志愿者应用单一光机械波经皮给药，无任何痛感，角质层的屏障作用可在几分钟内恢复如初，光机械波对表皮和真皮活性组织不构成损害，提示这种光机械波是有开发潜力的经皮给药新方法<sup>[19]</sup>。(5)微针法：微针法是以铬沉积于硅片上，应用氟/氧化学为基础的控制等离子体进行深度蚀刻而成的一种做工极为精巧的微细针簇，使其足够穿透人体皮肤的角质层，但又不足以触及神经，所以不会有疼痛感。体外试验微针的刺入，致使表皮留有 1 $\mu$ m 大小的孔，这使得大分子经皮给药更容易透过<sup>[20]</sup>。(6)激光蚀剥法：激光蚀剥法是利用激光对角质层进行蚀剥。此法可显著提高药物的皮肤通透量，尤其对亲水性的药物有较为明显的促渗作用，但对亲脂性药物却得不到满意的效果。由于该方法可以精确地控制角质层的蚀剥，并且对角质层的蚀剥可以恢复，因而也是一种较好的促进药物透皮吸收的方法<sup>[21]</sup>。(7)微粉超音速经皮给药法：这是由液氮管、阀门、塞膜、药物微粉腔和超音速喷嘴等几部分组成的一种设计精巧的 Powder JactR 装置。阀门打开后，液氮迅速膨胀，形成强大高压气流冲破塞膜，将药物微粉高速压入皮肤表层，这种给药方式适用于各种分子大小的药物，是一种很有前途的新方法<sup>[22]</sup>。

2.3 改变药物性质的方法：改变药物性质的方法有脂质体、传递体、前体药物、B-环糊精包合物、纳米技术、微乳技术等，但是目前仅仅限于西药的研究，该方法在中药经皮给药制剂中尚未见报道。

### 3 中药经皮给药制剂的研究方法

3.1 体外经皮渗透实验：药物经皮渗透的研究是经皮给药系统开发研究的关键，选择一种合适的方法测定药物的经皮过程，模拟体内条件预测药物分子经过皮肤进入体内的动力学过程。渗透扩散池是研究 TDS 的最基本设备，实验方法是先把皮肤和样品放入小室内，用不锈钢螺丝钉固定，间隔一定时间取样，测定接受室内的药物浓度，可用来测定药物的经皮渗透性质、选择促进剂、筛选处方、研究 TDS 的扩散动力学以及透皮效果等<sup>[23-25]</sup>。

3.2 体外释放度实验：药物首先从基质中释放至皮肤表面，才能经皮吸收发挥作用。特别是在装置控释型的经皮给药制剂中，可调节释放度的大小来调节药物的经皮吸收速率。而在皮肤控释型的经皮给药制剂中，虽也存在上述关系，但并不明显。实验中常采用浆法测定药物的释放度<sup>[26,27]</sup>。许英爱等曾采用 HPLC 测定复方骨质增生贴剂释放接受液中指标成分阿魏酸的浓度，结果表明，阿魏酸的释放符合 Higuchi 方程，为皮肤限速型的骨架控释系统<sup>[28]</sup>。

3.3 体内透皮实验研究：体内分析对于研究药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄规律，了解药物的体内作用过程及生物利用度具有重要意义。体内分析的对象包括血液、器官、组织、体液及排泄物等，应用最多的是血药及尿药浓度的测定。经皮给药系统的药物由于给药剂量较小，且不能完全穿透具有多层生物膜结构的皮肤，使经体内吸收的量很少，同时存在诸多的干扰因素，给分离、纯化、富集带来一定困难，致使对体内药物浓度的检测要求较高，为研究体内透皮实验研究带来很大的难度。

3.4 药物分析方法：目前体内透皮试验多采用高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、气相色谱-质谱联用法(GC-MS)、放射免疫分析法、同位素示踪法<sup>[29,30]</sup>、放射性自影法和正常人体剩余量法进行研究。其中剩余量测定法是较常用的一种方法，它将受试药物按一定规格贴在正常皮肤的特定部位，定时接取，用溶剂提取残余药物，进行含量测定，绘制药物曲线<sup>[31]</sup>。

### 4 中药经皮给药制剂的发展前景

中药经皮给药制剂由于避免胃肠道及肝脏的首过效应而直接进入血流，加强了药物与接触部位紧密性及持续性，可安全有效地用于局部及全身疾病的治疗，尤其是经络穴位的经皮给药系统在此领域具有很大的优势。经络穴位给药<sup>[32]</sup>以中医经络理论为基础，以经络和穴位为载体和通道，通过人体体表穴位吸收药物，再通过经络的运行使相关的脏腑得到比一般注射、口服时更高的浓度药物，并在药物与经络效应的双重作用下调节脏腑机能以治疗疾病。由于进入体内的药物较多部分可以直接到达病变部位，因此，这种给药途径具有提高疗效和减少进入体内的药量两个优点。现代医学研究认为，经穴部位较周围皮肤有阻抗低，电容大，电位高的电学特性和特异的声学、热学变化，对药物具有外敏性和透加放大效应。

由于中药所含成分复杂，有效成分不明确，多以粗提物入药，使经皮渗透量达不到治疗的有效范围，使制剂的稳定性、生物利用度等指标难以满足要求，亟待进一步研究，以满足不同药物的需求，包括合理改良剂型，利用新型透皮吸收促进剂并融合现代药理研究成果，揭示中药透皮吸收的作用机理。随着研究的不断深入，以及现代制药技术的广泛应用，具有中西医结合特色的中药 TDS 制剂将会有很大的发展。

### 参考文献

- 1 郑俊民主编. 经皮药物新剂型. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 42.
- 2 王锦, 李颖, 杨丽彬. 氮酮对葛根素透皮吸收作用的实验研究. 药学实践杂志, 1995, 13(2): 93~95.
- 3 魏莉, 蔡贞贞, 徐蓬英. 阿魏酸透皮吸收的实验研究. 中成药, 1998,

- 20(6):1~3.
- 4 李玉珍,孔令星,李长岭,等. 盐酸罂粟碱透皮吸收及其软膏的临床应用. 中国药理学杂志,1993,28(1):23.
- 5 刘建平,姜莉华,吴崎. 促进剂对哮喘涂膜剂中黄芩苷经皮渗透的影响. 中国药理学杂志,1997,32(10):598~600.
- 6 Ganga S, Ramarao P, Singh J. Effect of Azone on the iontophoretic of transdermal delivery of metoprolol tartrate through human epidermis in vitro. J Control Rel, 1996, 42: 57~64.
- 7 张志平,蔡康荣,吴铁,等. 薄荷脑促进扑热息痛透过胎儿皮肤实验的电镜观察及渗透机制探讨. 解剖学杂志,1994,17(1):11~14.
- 8 傅若秋,潘亚非. 薄荷醇在经皮给药系统中的应用. 中国药房,2001,12(2):110~111.
- 9 朱健平,王宗锐,吴宋夏,等. 龙脑促进药物经皮渗透作用研究. 中国药理学杂志,1999,34(2):104~106.
- 10 Zheng LY, Ping QN. Effect of penetration enhancer on the thermal transition of hydrated callus lipid in the study of differential scanning calorimetry. J Chin Pharm Univ (中国药科大学学报), 1994, 25(2): 92~94.
- 11 难波恒雄. 生药溶剂的研究(1):生药提取物的透皮吸收及透皮促进作用. 国外医学中医中药分册,1993,15(10):41~42.
- 12 沈琦,蔡贞贞,徐莲英. 中药丁香促进5-氟脲嘧啶的透皮吸收的作用研究. 中草药,1999,30(8):601~602.
- 13 柏宏幸. 小豆蔻的透皮吸收促进作用与作用成分. 国外医学中医中药分册,1990,12(4):62~63.
- 14 刘强,周莉玲,李锐. 球面对称设计法筛选青藤碱贴剂中的透皮吸收促进剂. 中国中药杂志,1999,24(8):467~470.
- 15 王晖,许卫铭,王宗锐. 薄荷醇和月桂氮杂酮促渗作用比较. 中国医院药学杂志,1996,31(3):121~122.
- 16 赵绘英,郑俊明. 生物大分子药物的经皮给药. 沈阳药科大学学报,2001,13(2):143~147.
- 17 Banga AK, Bose S, Ghosh TK. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. Int J Pharm, 1999, 179(1): 1~19.
- 18 张笑意,张仲源. 超声波促进植物药透皮吸收机理. 中医外治杂志,2002,11(2):5.
- 19 Lee S, McAuliffe J, Flotte TJ, et al. Photomechanical transcutaneous delivery of macromolecules. J Invest Dermatol, 1998, 111(6): 925~929.
- 20 Henry S, McAllister DV, Allen MG, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. J Pharm Sci, 1998, 87(8): 922~925.
- 21 Lee WR, Shen SC, Lai HH, et al. Transdermal drug delivery enhanced and controlled by erbium: YGA laser: a comparative study of lipophilic and hydrophilic drugs. J Control Rel, 2001, 75(1~2): 155~166.
- 22 Saphie DF, Johnson B, Cormier M, et al. Bioavailability following transdermal powdered delivery of radio labeled insulin to hairless guinea pigs. J control Rel, 1997, 47(2): 61~69.
- 23 张奇,邓英杰,刘令勉. 透皮吸收促进剂对青龙贴中麻黄生物碱透皮吸收的影响. 中国中药杂志,2000,25(3):154~156.
- 24 王建新,郭力. 如意巴布剂中透皮促进剂的筛选研究. 中国中药杂志,1998,23(2):90~91.
- 25 魏晓红,梁文权. 鞣酐经皮给药系统的处方研究. 中国现代应用药学杂志,1999,16(2):30~31.
- 26 刘强,万新祥,黄小平. 青藤碱贴片的溶出度考察. 解放军医学高等专科学校学报,1999,27(2):94~95.
- 27 黄涤非,徐金星,于曼娜. 高乌甲素贴片释放度测定的研究. 药学实践杂志,1997,15(1):23~25.
- 28 许英爱,戈廷茹,王雅君. 复方骨质增生贴剂体外透皮速率测定和体外释放研究. 中成药,2001,23(4):237.
- 29 沈子龙,李爽,谢启昆. 雷公藤巴布剂透皮吸收研究. 中国药科大学学报,1994,25(3):141~144.
- 30 赵洪武,沈子龙,周斌,等. 如意金黄散黑膏药透皮吸收示踪研究. 中国中药杂志,1993,18(4):219.
- 31 王建新,李令媛,郭力. 如意金黄散巴布剂中小檗碱经皮渗透研究. 中草药,1999,30(9):677~679.
- 32 董洪涛,李静. 经络穴位经皮给药系统的机理探讨. 中医研究,1998,11(4):52~54.

## 中华中医药学会继续教育部 中医杂志社 北京东方中医药培训中心 第四届全国名老中医治疗疑难病经验专修班招生通知

中医杂志社北京东方中医药培训中心,依托中华中医药学会、中国中医研究院在科研、临床、教学及学术上所具有的优势,采取面对面的讲座形式直接传授名老中医的临床经验,拟于2005年举办“第四届名老中医治疗疑难病系列高级专修班”。北京东方中医药培训中心将以其良好的信誉,诚邀广大医务工作者前来学习交流。

1. 2005年8月25日~30日。“全国不孕不育症高级专修班”。主讲内容:急慢性前列腺炎、男性内分泌疾病、男性功能障碍、月经失调、女性不孕症等。主讲人:王琦、李曰庆、蔡莲香、沈明秀等。2. 2005年9月8日~13日“全国中西医结合治疗肝病、肿瘤高级专修班”。主讲内容:慢性重型肝炎、乙型肝炎、黄疸、脂肪肝等。主讲人:汪承柏、沈绍功、陈立华、韩学杰等。3. 2005年10月15日~20日“全国中西医结合治疗心血管病、脑病高级专修班”。主讲内容:心律失常、老年性痴呆、肺心病、高血压等。主讲人:谢海洲、沈绍功、周玉萍、罗侃等。4. 2005年10月28日~11月2日“中西医结合治疗糖尿病、肾病高级专修班”。主讲内容:临床常见的糖尿病并发症、慢性肾炎等。主讲人:林兰、王洪忠等。5. 2005年10月28日~11月2日“全国手穴诊疗培训班”。主讲内容:以望诊、触诊、压诊的手穴诊病方法,数分钟可概知家族遗传性疾病及自身健康状况,方法独特,直观明了,易学易用。主讲人:刘浩兴。

以上各班第1天为报到时间,报到时需交3张1寸免冠照片。每班每人学费880元。欲参加学习者请将报名费10元和个人基本情况及联系方法寄回,我中心收到报名费后即做排名安排,在开班前1个月内发入学通知书。学习结业后颁发中英文对照结业证书(盖钢印)和国家级继续教育学分证书(16学分)。凡参加学习班学员的优秀论文,符合标准者,《中医杂志》将优先发表或在当年增刊中发表。联系地址:北京东城区南小街16号中国中医研究院内中医杂志社东方中医药培训中心。邮政编码:100700,联系电话:(010)64013009,传真:(010)64050201,联系人:梅丽。学习地点:中国中医研究院内。