

- nine using two different sequential organic modifiers [J]. *J Agric Food Chem*, 1995, 43(5): 1208-1211.
- [17] 余佳红, 柳正良, 王春燕, 等. 超临界流体萃取-胶束电动毛细管电泳法测定银杏叶粗提物中槲皮素和山柰素的含量[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 958-960.
- [18] 萧效良, 甘海涛, 戚东林. CO<sub>2</sub>超临界萃取技术提取中药有效成分[J]. 化工进展, 2001, 20(5): 7.
- [19] 刘莹珍, 廖伟明. 超临界 CO<sub>2</sub> 流体技术在精制丹参酮 II<sub>A</sub> 细粉中的研究[J]. 河北中医药学报, 2006, 21(1): 19-20.
- [20] 邹节明, 梁芳琳, 吴广雄, 等. CO<sub>2</sub>超临界流体技术应用于中药有效成分萃取的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(5): 413-417.
- [21] 袁海龙, 张纯, 李仙逸, 等. 超临界流体萃取-HPLC测定何首乌中大黄酸、大黄素及大黄素甲醚的含量[J]. 中草药, 1999, 30(4): 258.
- [22] 刘红梅, 张明贤. 白芷中香豆素类成分的超临界流体萃取和 GC-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3): 214-244.
- [23] 华小黎, 陈东生. 蒺藜超临界 CO<sub>2</sub> 萃取物中薯蓣皂苷元的含量测定 [J]. 中药材, 2006, 29(4): 339-340.
- [24] 王化田, 祖元刚, 毛子军. 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取红景天中红景天苷、苷元酪醇的研究[J]. 植物研究, 2004, 24(4): 462.
- [25] 葛发欢, 史庆龙, 林香仙, 等. 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取薯蓣皂素的工艺研究[J]. 中草药, 2002, 31(3): 181.

(收稿日期 2009-04-03)

## 经皮给药系统的研究进展

华晓东<sup>1</sup>, 任变文<sup>2</sup>

(1. 天津市药品检验所, 天津 300070; 2. 天津市轩宏医药技术有限公司, 天津 300111)

**摘要:** 经皮给药系统是国内外药学工作者研究的重点, 也是目前国内新药研究的主要方向之一。主要从经皮给药系统的特点及优势、经皮给药制剂及促渗方法的研究和进展 3 个方面进行了综述, 并对经皮给药系统的发展前景进行了展望, 说明经皮给药系统具有广阔的发展前景, 并有利于实现我国的中药现代化。

**关键词:** 经皮给药系统; 经皮制剂; 促渗透; 巴布剂; 贴剂

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)05-0282-04

经皮给药系统(transdermal drug delivery systems, TDDS)是指通过皮肤表面给药, 以达到局部或全身治疗作用的一种给药新途径。欧美国家常称 TDDS 制剂为贴剂(patch)。近年来, 随着对 TDDS 机制的不断深入研究及各种促渗技术的开发与发展, 国内外对 TDDS 的认识和重视程度日益加深, 相继开发出了多种新型的经皮给药制剂。为了更全面地了解其发展现状及趋势, 笔者就目前经皮给药系统的研究进展作一简要介绍。

### 1 TDDS 的特点及优势

TDDS 是无创伤性给药的新途径, 它具有以下特点及优势: ①避免了口服给药时肝脏的首过效应及胃肠道对药物的破坏, 提高了药物的生物利用度; ②具有缓释作用, 可减少给药次数, 延长给药时间; ③保持血药水平稳定在治疗有效浓度范围内, 降低了药物的毒性和副作用, 提高了药物的疗效; ④避免了药物对胃肠道的刺激性, 且给药无创伤, 提高了患者的依从性; ⑤体表用药, 可以随时中断给药, 是一种非常方便的给药途径, 为不宜口服或注射的药物

提供了一个全身用药方式, 并且可用于紧急情况下无应答、无知觉的昏迷患者, 也为无法口服给药的患者提供一种用药替代途径。正是基于经皮给药系统的众多优点, 自 1981 年美国 Alza 公司首次推出东莨菪碱贴片以来, TDDS 表现出了极大的潜力, 并日益引起关注和重视, 成为药物研发的重点和热点之一。目前, 全球范围内经皮吸收新药数量以每年 11.2% 的速度递增。据统计, 经皮吸收制剂 2000 年全球销售额已达 67 亿美元, 2003 年为 91 亿美元, 预计 2010 年可达到 800~1 000 亿美元。

### 2 经皮给药制剂的研究进展

经皮给药的方法有很多, 如从传统的散剂、油剂、搽剂、贴膏, 逐渐改进为硬膏剂、软膏剂和膜剂等, 近年来随着药用高分子辅料的迅猛发展, 又带动了现代经皮给药制剂如巴布剂、贴片、微乳等的发展。现阶段国内外研究较多的经皮给药制剂主要有以下几种。

#### 2.1 巴布剂

与传统的贴膏相比, 巴布剂具有独特的水溶性

大分子生物基质,具有载药量大、粘贴性和保湿性强、耐老化、无刺激性、过敏性小、无有机溶媒污染等优点。从《中国药典》2000年版新增这一剂型起,巴布剂广泛地应用在各种经皮给药的新药研究中。鲍玉琳等<sup>[1]</sup>将积雪草总苷制成巴布膏剂用于消炎、止痛和抗风湿等,并用UV法测定积雪草总苷量,以研究其体外经皮吸收情况。结果显示巴布膏剂中积雪草总苷的经皮速率为 $0.3175\text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,渗透性良好,表明积雪草总苷非常适合采用巴布剂给药。

## 2.2 贴剂

贴剂由背衬层、有(或无)控释膜的药物储库、黏合剂层及临用前需除去的保护层组成,根据其结构大致分为储库型和骨架型,贴剂的载药量大并具有缓释、控释作用。郜琪臻等<sup>[2]</sup>采用经皮微渗析取样技术联合HPLC,研究了自行开发的美洛昔康贴剂对裸鼠在体皮肤的渗透性,美洛昔康经皮吸收后在裸鼠皮肤中的浓度可迅速达到稳态浓度,并在实验时间内维持该浓度。王乃婕等<sup>[3]</sup>通过对青蒿素贴剂的制备研究得到了以油酸+氮酮作为促渗剂,在PEG400中分散良好、在罗门哈斯压敏胶中成型较好的青蒿素贴剂。

## 2.3 脂质体

脂质体具有类脂双分子层,与皮肤有较好的亲和性,是目前经皮给药制剂常用的载体之一。脂质体能较好地包裹亲水或亲油性药物,对难溶性药物具有增溶作用,从而提高药物的局部浓度,同时它还可作为药物储库,增加药物在皮肤的滞留量和滞留时间。陈彤等<sup>[4]</sup>研究了盐酸米托蒽醌脂质体经皮给药的经皮规律,所得皮肤药-时曲线符合一室模型,实验表明盐酸米托蒽醌制成脂质体皮肤局部给药可实现局部皮肤靶向,有望用于治疗恶性皮肤病变。韩飞等<sup>[5]</sup>对固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体在经皮给药系统中的研究进行了分析总结,结果表明其可以增强药物稳定性,能在皮肤表面产生包封效应,增加皮肤水合作用,具有药物靶向性,是极有发展前景的新型经皮给药系统。

## 2.4 微乳

微乳作为经皮给药载体,可显著增加难溶性药物的溶解度,在皮肤表面快速形成较高的浓度梯度,使药物的经皮速率明显增加。制备微乳的油相和表面活性剂通常也是促渗透剂。李宁等<sup>[6]</sup>制备了含氟比洛芬的微乳,用改进的Franz扩散池对FP微乳经离体大鼠皮肤的渗透速率进行研究,通过优化微

乳处方,微乳中药物经大鼠皮肤的稳态渗透速率明显提高,表明制成微乳后氟比洛芬有很强的经皮渗透能力,适合开发为经皮给药的新制剂。赵鑫等<sup>[7]</sup>研究了茶碱微乳在家兔不同皮肤部位给药后的经皮吸收及药代动力学。茶碱制成微乳制剂后,血药浓度平稳,可以维持24h以上。表明茶碱也适宜采用微乳制剂经皮给药。

除以上4种研究较多的经皮给药制剂外,还有气雾剂、凝胶剂和涂膜剂等常见剂型,以及 $\beta$ -环糊精包合物、磷脂复合物和纳米粒等经皮给药新剂型。新型制剂方法的使用不仅使许多原有经皮给药的药物效果变得更佳,更使得一些以前不适合经皮给药的药物能够采用这种方法应用于临床。

## 3 促渗透方法的研究进展

药物经皮吸收的前提是其能否穿经皮肤到达局部或全身的作用部位。皮肤是人体最大的器官,覆盖在人体最外面。对大多数药物来说,皮肤是难以穿透的屏障,许多药物不具备足够的皮肤渗透性,随着经皮给药方法研究的深入,如何促进药物对皮肤的渗透成为研究中的关键问题。目前主要的促进药物经皮渗透方法包括物理促渗透方法和化学促渗透方法。

### 3.1 物理促渗透方法

近年来针对一般药物经皮吸收率低的局限性,开发了许多促进药物透过率的物理方法。这些方法各有优缺点和适用性,对于理化性质不同的药物,促渗效果也不相同<sup>[8]</sup>。目前国内外研究最多的主要是电穿孔法、超声法和超导法,在此简要介绍。

#### 3.1.1 电穿孔法

电穿孔法是应用瞬间高压脉冲电场使皮肤角质层产生暂时的水性通道,药物可快速通过这些水性通道,从而缩短经皮渗透的时滞。应用电穿孔技术促进药物经皮渗透的研究国内已有不少文献报道。李凡等<sup>[9]</sup>将巴布剂结合电穿孔经皮给药,与被动扩散经皮给药进行比较,实验结果表明将电穿孔技术与巴布剂结合能够提高药物经皮吸收的速度和程度,从而提高生物利用度。

#### 3.1.2 超声法

超声波分为高频超声和低频超声,主要通过超声波的热效应、机械效应、空化效应和辐射压力效应来促进皮肤对药物的渗透性。研究显示,对于大分子物质如胰岛素,低频超声(20kHz左右)比高频超声更能提高其皮肤渗透性,同时超声波并没有破坏

这些药物的生物活性,这为胰岛素采用注射以外途径给药的研究提供了一种思路<sup>[10]</sup>。

### 3.1.3 超导体

超声电导靶向给药治疗技术是将电致孔技术、超声空化技术、离子导入技术等物理技术叠加,产生协同作用的同时促进药物透皮吸收,并提高给药的靶向性和病人顺应性的新方法。薄茹<sup>[11]</sup>采用川芎嗪注射液超声电导靶向经皮给药治疗椎动脉型颈椎病患者30例,疗效稳定,靶向性好。研究证明超声电导经皮给药具有广泛的临床应用价值,为临床开辟了一条治疗新途径。

## 3.2 化学促渗透方法

化学促渗透是采用各种促渗透剂改变皮肤的超微结构,达到增加药物通透性的目的,与物理促渗透方法比较更简便、经济,适用性更强。理想的促渗透剂应该对皮肤及机体无毒、无刺激、无药理作用,与药物和其他附加剂不发生反应。由于刺激性和毒性作用,真正能用于临床的促渗透剂并不多。

### 3.2.1 常用促渗透剂

薄荷醇和冰片是临床上应用较为广泛的萜烯类物质,近几年研究发现两者对盐酸川芎嗪、5-氟尿嘧啶、水杨酸等多种药物具有一定的促渗透作用,且毒性较小,有很好的发展前景。荆蕴杰等<sup>[12]</sup>研究了复方脚癣灵的体外经皮渗透特征,以确定最佳促渗透剂及其浓度,结果显示采用3%薄荷醇为促渗透剂时,可显著提高黄芩苷的皮内蓄积量。王宏等<sup>[13]</sup>采用离体小鼠皮肤进行体外透皮吸收试验,采用新西兰兔同时进行在体鼻黏膜与皮肤透过吸收试验,发现冰片对大黄酚透过小鼠皮肤和家兔皮肤黏膜具有一定的吸收促进作用。

乙醇是极性溶剂,能改变角质层细胞间类脂质结构,增加皮肤的渗透性。实验证明乙醇能明显提高药物经皮渗透速率,尤其是乙醇与其他促渗透剂相配伍成为复合型促渗透剂可提高促渗效果。宁玉明等<sup>[14]</sup>考察几种常用促渗透剂对白头翁素体外经皮渗透性的影响,结果表明白头翁素饱和水溶液的稳态渗透速率为 $(1.17 \pm 0.03) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,含30%、50%乙醇和3%月桂氮草酮-5%聚山梨酯20、30%乙醇-3%月桂氮草酮-5%聚山梨酯20的白头翁素溶液稳态渗透速率为 $(9.30 \pm 0.32)$ 、 $(18.56 \pm 0.58)$ 、 $(7.29 \pm 0.35)$ 、 $(13.77 \pm 0.16) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,分别使白头翁素的经皮渗透速率提高了7.9、15.9、6.2、11.8倍。表明乙醇具有较好的促渗透作用。

氮酮是一种新型、高效、安全的经皮吸收促渗透剂。氮酮的促渗透作用机制可能是由于其与皮肤角质层的脂质发生作用,增加其流动性,减小了药物的扩散阻力。刘婵等<sup>[15]</sup>考察了氮酮对鬼臼毒素固体脂质纳米粒经皮渗透性的影响,研究发现在有效浓度范围内,氮酮可增加鬼臼毒素固体脂质纳米粒的经皮吸收,氮酮对鬼臼毒素的最佳促渗透浓度为1%。

### 3.2.2 促渗透剂的联用

将已知的有效促渗透剂联合使用,既可以进一步提高其促渗透效果,又可减少研发新促渗透剂的风险,是目前国内研究较多的热点。石召华等<sup>[16]</sup>研究了不同促经皮吸收剂对牛黄退热巴布贴体外经皮吸收的影响,结果显示5%丙二醇-氮酮为2:3时对栀子苷促渗透效果最佳。李彩君等<sup>[17]</sup>研究证明薄荷醇可以明显促进葛根素的透皮吸收,3%时促渗透效果最好;而2%薄荷醇与2%氮酮或2%薄荷醇与3%丙二醇复合应用的促透皮效果比单用薄荷醇更好。梁旭霞等<sup>[18]</sup>研究显示氮酮、丙二醇的质量分数比为6%:10%时,蟾酥贴片中的蟾酥有最大的透皮速率常数。

采用有效的经皮渗透促进剂,并借助现代仪器,将新技术、新方法等应用到经皮给药系统中,促进了药物的经皮渗透,大大增强了其治疗效果,也给经皮给药新药的研发提供了物质基础和更广阔的发展前景。当然,现有的技术水平并不能解决所有药物的经皮吸收问题,还有待更深一层的研究来满足不同药物的需要。

## 4 TDDS 前景展望

自1981年美国上市第一个经皮给药剂型产品——东莨菪碱贴片以来,迄今在国际医药市场上共推出数十个品种和剂型规格的TDDS药品。TDDS的研究今后仍将集中在新型经皮制剂、合适的药物载体的开发、透皮促进方法及其促进机制等3方面。根据世界医药市场专家的预测,口服、注射和TDDS3大给药剂型将形成“三分天下”的市场态势,目前药品市场中将有1/3的药品采用TDDS重返市场,再创辉煌。近年来,在世界医药市场中经皮给药剂型药品总销售额逐年增加,这样的增长速度是任何其他新剂型都不可比拟的,显示出TDDS的发展优势<sup>[19]</sup>。

TDDS是药剂学中一个新兴的领域,具有广阔的发展前景。中药透皮制剂的研究也取得了较大的突破,经皮吸收剂型充分体现了中药内病外治的治

疗原则,是实现中药剂型现代化的一个重要的发展方向。目前研究较成熟的是化学促渗的贴片剂型,发展对象仅限于小剂量、小分子并且同时具有适当水溶性和脂溶性的药物。当今,国际社会掀起了“回归自然”、“开发利用天然药物”的热潮,在这种情况下,大力发展中药剂型现代化显得尤为重要。笔者认为,充分利用现有的制剂理论和方法,运用现代经皮给药新技术改革我国原有的中药制剂,具有现实而重要的意义,并有利于加速实现中药现代化。

#### 参考文献

- [1] 鲍玉琳. 积雪草总苷巴布膏剂透皮吸收试验[J]. 中国医药导报, 2007, 4(15): 19-20.
- [2] 郝琪臻, 杨丽英, 丁平田, 等. 美洛昔康贴片裸鼠经皮吸收的初步研究[J]. 药科学报, 2007, 42(12): 1320-1322.
- [3] 王乃婕, 邱琳, 杜丰, 等. 青蒿素贴剂的制备研究[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 163-166.
- [4] 陈彤, 侯世祥, 孙毅毅, 等. 盐酸米托蒽醌脂质体制备及其经皮吸收分布规律的研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2006, 37(6): 934-937.
- [5] 韩飞, 刘洪卓, 李三鸣. 固体脂质纳米粒和纳米结构脂质载体在经皮给药系统中的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 839-843.
- [6] 李宁, 张敬一, 李川, 等. 氟比洛芬微乳的制备及其透皮吸收的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(10): 819-822.
- [7] 赵鑫, 刘建平, 朱家璧. 茶碱微乳经皮吸收及药代动力学研究[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(1): 28-32.
- [8] 詹晓平, 陈思静, 王钰文, 等. 促进药物经皮吸收的物理学方

- 法研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(2): 135-139.
- [9] 李凡, 郝保华, 李伟泽, 等. 电致孔条件下巴布剂中青藤碱经皮吸收的药动学研究[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(9): 1096-1098.
- [10] 程起, 孙晓峰. 胰岛素超声波导入的研究进展[J]. 吉林医学, 2007, 28(8): 963-965.
- [11] 薄茹. 超导经皮给药治疗椎动脉型颈椎病的疗效观察及护理[J]. 中华实用护理杂志, 2007, 23(2): 31-32.
- [12] 荆蕴杰, 方亮, 郭汉文. 促进剂对复方脚癣灵搽剂中小檗碱和黄芩苷体外经皮吸收及其皮内滞留量的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(9): 679-683.
- [13] 王宏, 王俊芳, 谢海林, 等. 冰片对中药复方制剂中大黄酚的鼻黏膜与皮肤透过吸收作用研究[J]. 现代中医药, 2008, 28(1): 51-53.
- [14] 宁玉明, 饶跃峰, 梁文权. 促渗剂对白头翁素体外经皮渗透的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 393-396.
- [15] 刘婵, 陈志良, 朱晓亮, 等. 氮酮对鬼臼毒素固体脂质纳米粒经皮性的影响[J]. 药物研究, 2006, 15(4): 7-8.
- [16] 石召华, 熊富良, 黄志军, 等. 促渗剂对牛黄退热巴布贴中栀子苷经皮吸收的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2061-2063.
- [17] 李彩君, 王燕玲, 黄颖然. 薄荷醇对葛根素体外渗透动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2007, 4(18): 184-185.
- [18] 梁旭霞, 黄小平, 陈兴兴, 等. 均匀设计法筛选螯酥贴剂的透皮吸收促进剂[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(3): 211-213.
- [19] 梁秉文. 中药经皮给药制剂技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.

(收稿日期 2009-03-31)

## 《中国中药杂志》2010年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管, 中国药学会主办, 中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。1955年7月创刊, 为中国创刊最早、发行量最大的中药学术刊物, 在药学期刊中, 本刊的文献量、信息交流量、期刊影响因子、引文频次、文章发表周期等均名列前茅, 全面反映我国中医药科研最高学术水平。主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路, 内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为各级管理部门、研究院所、大专院校、工厂企业以及医院等从事中医药科研、管理、生产、医院制剂及临床等方面的人员。

目前, 《中国中药杂志》在国际国内医药学、生物学等相关科技领域内具有广泛影响: 被国际著名权威专业数据库收录, 如: 美国 SciFinder 数据库, 进入医学索引 Medline、《化学文摘》(CA)、Elsevier 公司 Scopus 数据库、《国际药学文摘》(IPA)、《毒物学文摘》(ToxFile)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)等; 在国内, 为“中国科学引文数据库”和“中国学术期刊综合评价数据库”来源期刊; 为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊、中国自然科学核心期刊、统计源期刊、中国精品科技期刊等。

《中国中药杂志》为半月刊, 128~144页, 2010年定价每期30元, 全年24期定价为720元。国内刊号11-2272/R, 国际刊号1101-5302。本刊网址 <http://www.cjmm.com.cn> 或 [www.中国中药杂志.com](http://www.中国中药杂志.com)